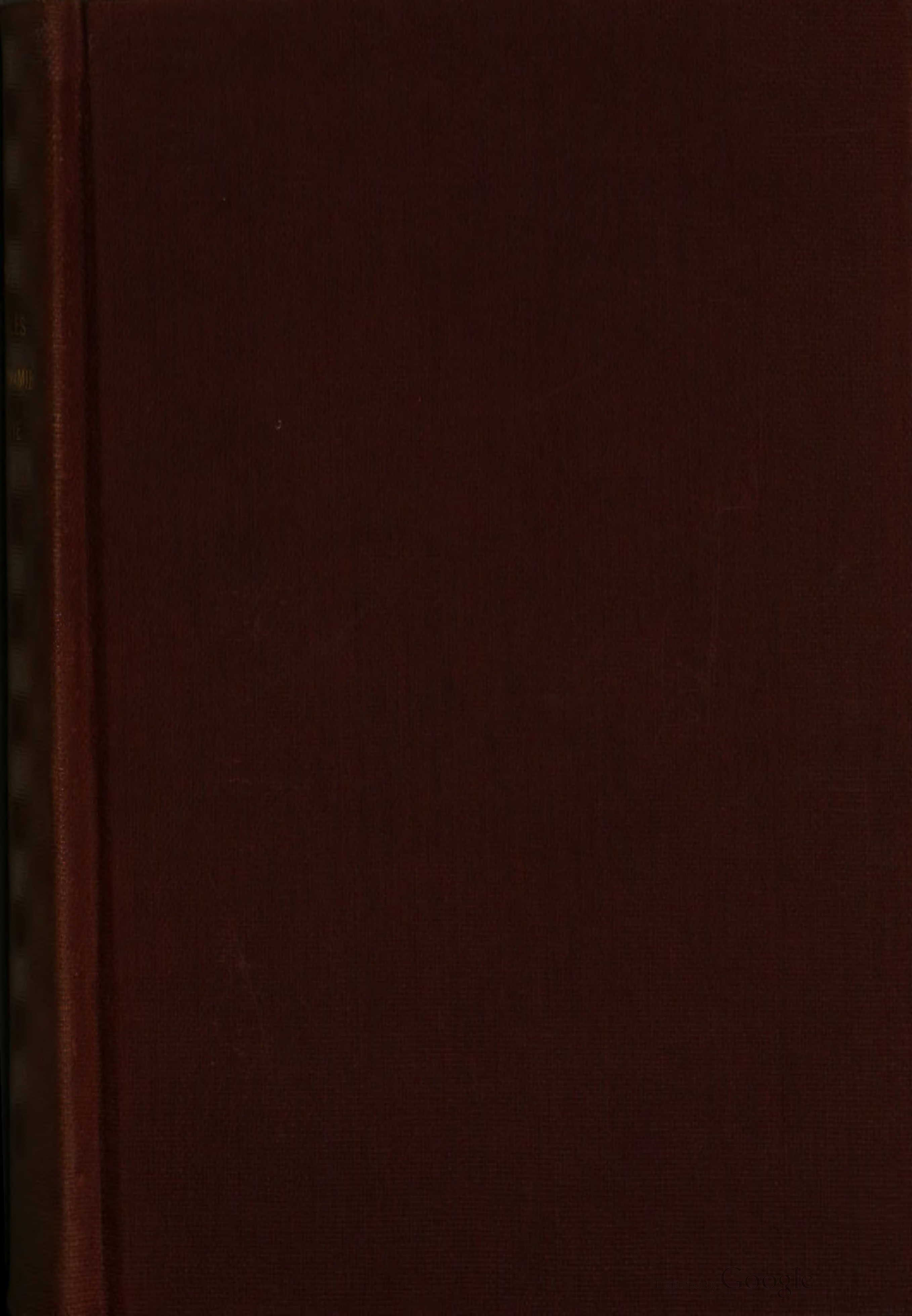
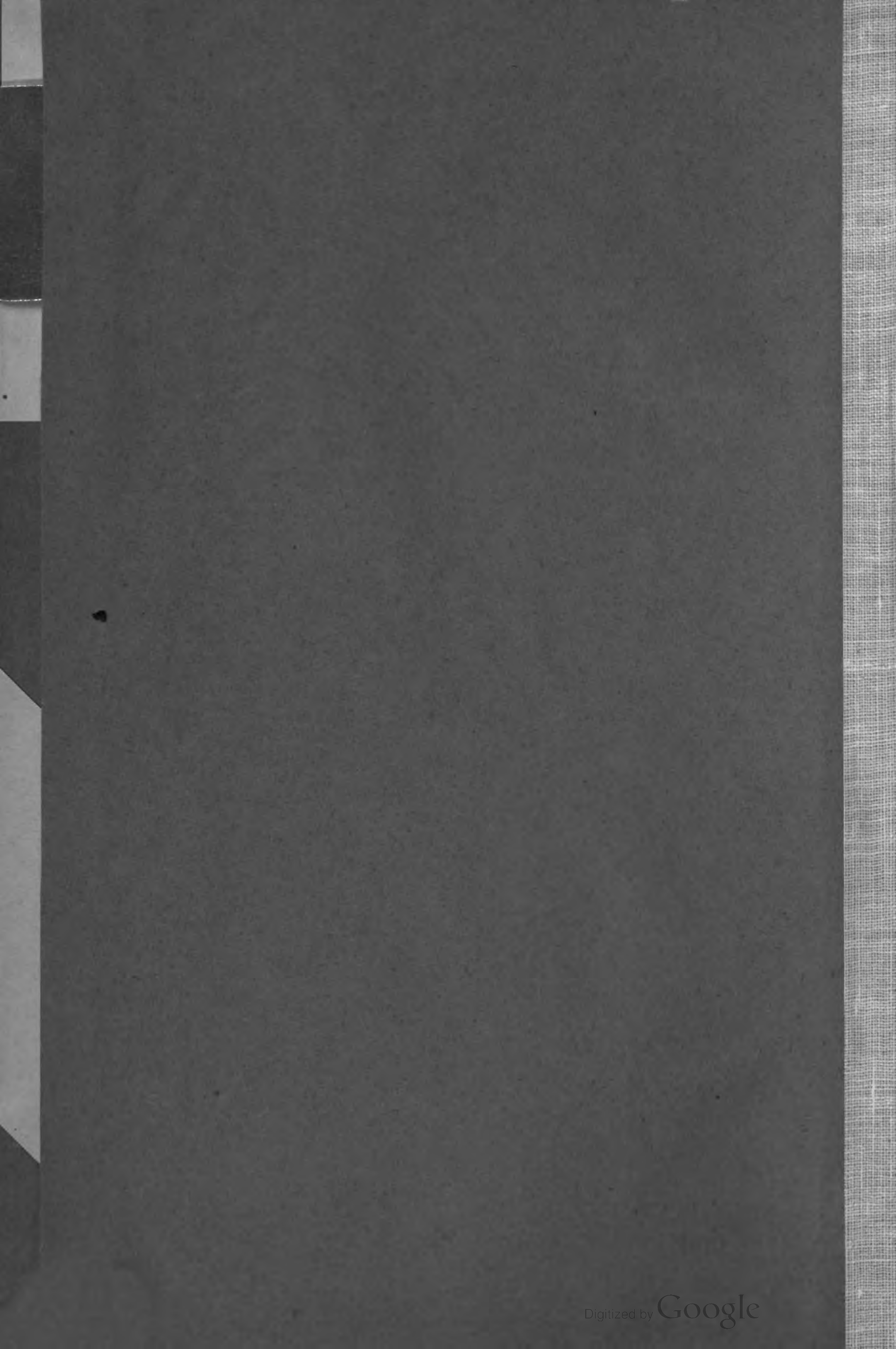








ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing,** Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **L. Brieger,** Berlin; **V. Cervello,** Palerme; **A. R. Cushny,** Londres; **J. Denys,** Louvain; **P. Ehrlich,** Francfort; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **H. Kionka,** Jena; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **K. Morishima,** Kyoto; **R. Paltauf,** Vienne; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **E. Roux,** Paris; **H. v. Tappeiner,** Munich.

VOLUME XIV

avec 7 figures intercalées dans le texte, 7 graphiques et 2 planches

BRUXELLES
H. LAMERTIN, Editeur,
20. rue du Marché-au-Bois.

PARIS
O. DOIN, Editeur,
8, place de l'Odéon

1905.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME XIV.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER KAISERLICHEN UNIVERSITÄT ZU KYOTO. DIREKTOR : PROF. Dr K. MORISHIMA.

Ueber den Einfluss verschiedener Substanzen auf die künstliche Magenverdauung

VON

J. VON FUJITANI,
Assistent des Institutes.

I. Einleitung und Versuchsanordnung.

Die Frage, wie und in welchem Masse ein Arznei-oder Genussmittel die Magenverdauung beeinflussen kann, ist praktisch ausserordentlich wichtig, zumal wenn man bedenkt, dass solche Substanzen sehr häufig auch bei vollem Magen eingenommen werden. Naturgemäss hat man sich deshalb schon oft darum bemüht, diese Frage zu lösen. Allein, die Angaben welche bisher gemacht worden sind, stimmen unter einander keineswegs überein, ja zum Teil widersprechen sie sich geradezu. Aus diesem Grunde schien dieser Gegenstand noch weiterer Untersuchungen bedürftig. Wir haben solche angestellt und ich erlaube mir, die Resultate derselben in aller Kürze mitzuteilen.

Bekanntlich können Verdauungsversuche entweder direkt an Tieren mit Magenfistel oder ausserhalb des Körpers in vitro mittels der sogenannten künstlichen Verdauung angestellt werden.

Die Resultate der künstlichen Verdauung kann man natürlich nicht ohne weiteres auf die natürlichen Verdauungsvorgänge übertragen, welche in einem gesunden Magen ganz anders ablaufen, sei es dass sie einerseits durch die Fähigkeit des Magens, jede eingenommene Substanz zu eliminieren oder zu resorbieren, sei es dass sie durch motorische oder sekretorische Funktionsänderungen des Magens eine Beeinflussung erleiden.



Dieser Mangel der künstlichen Methode ist aber nur ein scheinbarer; denn sie bietet den für manche Zwecke unabweisbaren Vorteil dar, dass die Resultate der Untersuchungen durch andere Momente nicht beeinflusst werden können. Ausserdem geben die Versuche am lebenden Tier nie so zuverlässige Resultate, wie man vielleicht vermuten könnte, weil die Wiederholung der Versuche auf unumgängliche Schwierigkeiten stösst, und man sich deshalb meistens mit nur wenigen Versuchen begnügen muss, ein Umstand, mit welchem man bei den künstlichen Verdauungsversuchen nicht zu rechnen hat. Diese Gründe bestimmten mich, ausschliesslich letztere Methode anzuwenden, zumal die Untersuchung einer möglichst grossen Anzahl von Substanzen in verschiedenen Konzentrationen geplant war. Die erhaltenen Resultate beziehen sich deshalb nur auf die eiweissverdauende Tätigkeit des Magens und nicht auf die gesammte Funktion desselben. Aber sie lassen sich vielleicht auch bis zu einem gewissen Grade für die Verdauungsvorgänge des kranken Magens verwerten, dessen Motilität stark gestört und dessen Resorptionskraft in hohem Masse vermindert ist. Ein solcher Magen, welcher seine eigentliche Funktion verloren hat, würde dann lediglich — sit venia verbo — die eines Brutofens haben.

Um die eiweissverdauende Kraft des Magensaftes extra corpus zu studieren, ist zunächst eine künstliche Verdauungsflüssigkeit erforderlich. EBERLE (1834) war der erste welcher einen künstlichen Magensaft aus der Schleimhaut des Labmagens des Kalbes durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure zu bereiten wusste. v. WITTICH (1) machte alsdann darauf aufmerksam, dass das Pepsin ungemein leicht in reinem Glyzerin löslich ist, und sich daher mit dessen Hülfe eine sehr wirksame Verdauungsflüssigkeit gewinnen lasse. Die späteren Forscher bedienten sich eines ähnlichen Verfahrens.

Solche aus der Magenschleimhaut direkt extrahierte Flüssigkeiten haben zwar eine sehr grosse Wirksamkeit, aber dieselbe ist doch sehr unbeständig, und ausserdem erfordert diese Methode immer frische Magenschleimhaut. Man hat deshalb vielfach aus käuflichem Pepsin unter Zusatz von Salzsäure bereitete Flüssigkeiten mit Vorteil zu Verdauungsversuchen benutzt [z. B. KLIKOWICZ (2), SALKOWSKI (3)]. Da es nun bei meinen Versuchen besonders darauf ankam, einen künstlichen Magensaft

(1) v. WITTICH : Pflüger's Archiv. Bd. 2, S. 193, 1869.

(2) KLIKOWICZ : Virchow's Archiv. Bd. 102, S. 365, 1885.

(3) SALKOWSKI : Pflüger's Archiv. Bd. 63, S. 405, 1896.

von konstanter Wirksamkeit zu haben, und weniger darauf, dass die verdauende Kraft eine sehr erhebliche war, so habe ich mich einer Verdauungsflüssigkeit bedient, welche aus Pepsinum purum Goto's und Salzsäure jedesmal frisch bereitet wurde.

Beim Verdauungsversuche spielen begreiflicher Weise die Konzentrationen des Pepsins und der Salzsäure sowie die Temperatur eine grosse Rolle. Der Einfluss der *Pepsinmenge* auf das Verdauungsvermögen des Magensaftes wurde zuerst von BRÜCKE (1) untersucht Er fand, das die Verdauungsgeschwindigkeit des Magensaftes mit der Zunahme desselben an Pepsin Schritt hält, doch dass dieses Verhältnis nur bis zu einem gewissen Grade besteht, da weitere Zusätze von Pepsin keine Vermehrung der Wirksamkeit zur Folge haben. Quantitativ wurde diese Tatsache von KLUG (2) bestätigt. Dieser Forscher konstatierte nämlich, dass das nach *Kühne und Chittenden* rein dargestellte Pepsin bei einem Gehalt von 0,5 - 0,01 % seine stärkste proteolytische Wirksamkeit entfalte, grössere und geringere Konzentrationen dieselbe aber sukzessive vermindern.

Die *Menge der Salzsäure*, welche am günstigsten auf die Verdauung einwirkt, wird ziemlich verschieden angegeben. KLUG (3) z. B. hält einen Salzsäuregehalt von 0,5 - 0,6 % für am stärksten wirksam, während nach FRIEDRICH (4) die Pepsinwirkung bei einem Gehalt von 0,18 - 0,4 % HCl am besten ausgebildet ist und nach WARWINSKI (5) die Peptonbildung bei 0,2 % HCl 2,317 und bei 0,5 % nur 1,293 beträgt.

Was den Einfluss der *Temperatur* auf die Verdauung anbetrifft, so giebt KLUG (6) an, dass diese bei 50—60°C ihr Maximum erreicht. Doch bevorzugt die Mehrzahl der Forscher eine Temperatur von 35—40°C.

Um meine Verdauungsflüssigkeit richtig zu bereiten, musste ich zuerst diese Punkte experimentell bestimmen, zumal die Wirksamkeit des von mir benutzten Pepsinpräparates gänzlich unbekannt war Ich habe also einige Versuche mit verschieden konzentrierten Pepsinsalzsäuremischungen angestellt und die Grösse der Verdauung nach der unten zu erörternden Methode von METT bestimmt. Die Temperatur war für diese und weitere Versuchsreihen 38,5°C.

---

(1) BRÜCKE : Wiener Sitzungsberichte. Bd. 37, S. 140.
(2) KLUG : Pflüger's Archiv. Bd. 60, S. 47, 1895.
(3) KLUG : l. c., S. 54.
(4) FRIEDRICH : Zeitschr. f. Biol. Bd. 41, S. 467, 1901.
(5) WARWINSKI : Nach SAWJALOW. Pflüger's Archiv. Bd. 85, S. 181, 1901.
(6) KLUG : l. c., S. 64.

TABELLE I. — Salzsäuregehalt 0,2 %; Versuchsdauer 16 Stunden.

Nummer	Pepsingehalt in %	Grösse der Verdauung in mm.
1	0,5	2,5
2	1,0	4,0
3	1,5	4,2
4	2,0	4,3
5	2,5	5,0
6	3,0	4,8
7	3,5	4,3
8	4,0	4,5

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass Goto's Pepsin bei einer Konzentration von 1 % seine eiweissverdauende Wirkung zu entwickeln beginnt, bei 2,5 % am stärksten wirksam ist, um bei höheren Konzentrationen allmählich wieder an Wirksamkeit einzubüssen.

TABELLE II. — Pepsingehalt 3 %; Versuchsdauer 16 Stunden.

Nummer	HCl Gehalt in %	Grösse der Verdauung in mm.
1	0,05	2,0
2	0,1	4,5
3	0,2	6,5
4	0,3	5,2
5	0,4	5,5
6	0,5	4,8
7	0,6	3,5

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass die Pepsinwirkung bei einem Salzsäuregehalt von 0,2 % am auffälligsten zu Tage tritt. Als Verdauungsflüssigkeit benutzte ich daher eine Lösung welche 1 % Goto's Pepsin und 0,2 % HCl enthielt.

Zur quantitativen Bestimmung der eiweissverdauenden Kraft des Magensaftes hat man verschiedene Methoden vorgeschlagen, welche im grossen und ganzen in drei Gruppen eingeteilt werden können. Diese Methoden beruhen entweder auf der Bestimmung der gebildeten Verdauungsprodukte [Tropfmethode von Grünhagen (1), polarimetrische Methode von v. Wittich (2), spektrophotometrische Methode von Klug (3)], oder auf

(1) Grünhagen : Pflüger's Archiv. Bd. 5, S. 203, 1872.
(2) v. Wittich : Pflüger's Archiv. Bd. 5, S. 435, 1872.
(3) Klug : l. c., S. 43.

der Bestimmung der aufgelösten Menge Eiweisses [Karminmethode von Grützner (1)], oder endlich auf der Zurückbestimmung des unverdauten Eiweisses [Methode von Brunn und Ebstein (2)]. Alle diese bisher üblichen Verfahren haben den Nachteil, dass sie entweder zu ungenau oder zu umständlich sind.

Für meine Versuche, wo tausende von Messungen nötig wurden, war eine Methode erforderlich, welche, rasch und leicht ausführbar, dennoch eine hinreichende Genauigkeit Gewähr leistete. Diese Anforderungen scheinen durch die zuerst von Mett (3) angegebene und von Roth (4) warm empfohlene Methode erfüllt zu werden. Aus diesem Grunde habe ich meine Versuche ausschliesslich nach diesem Verfahren angestellt, dessen Einzelheiten folgende Beschreibung kurz wiedergiebt:

Glasröhrchen von ungefähr 20 cm. Länge und 1—2 mm. lichter Weite werden mit Hühnereiweiss vollgesogen, an beiden Enden durch Pfropfen verschlossen und 5 Minuten lang in beinahe kochendem Wasser bis zur Gerinnung des Eiweisses erhitzt. Roth hat das Erhitzen eine Viertelstunde lang fortgesetzt. Doch scheint mir dieses nicht zweckmässig zu sein, weil das stark gekochte Eiweiss so hart wird, dass es beim Durchbrechen der Röhrchen manchmal nicht gleichzeitig mit in Stücke geteilt wird. Die Röhrchen werden nach dem Erkalten in Stückchen von 2—3 cm. Länge zerlegt, indem sie nach Anritzen zerbrochen werden. Es kamen nur solche Stückchen zur Anwendung, welche ganz frei von Luft- oder Wasserbläschen waren.

Die Verdauung wurde in Petri'schen Schalen vorgenommen, welche immer 20 c.c. künstlichen Magensaft mit verschiedenen Zusätzen enthielten, und in welche 3—4 Stücke jener Glassröhrchen gebracht worden waren. Danach wurden die Schalen auf 14—20 Stunden in den Brutschranken gestellt. Alsdann, nach dem Aufenthalt in diesem, wurde die künstliche Verdauung unterbrochen, indem der Verdauungssaft neutralisiert wurde. Nunmehr wurde die Länge des verdauten Eiweisszylinders an beiden Enden mittels einer Lupe bis zu 1/10 mm. genau abgelesen. Auf diese Weise konnten bei jedem Versuche 6—8 Messungen ausgeführt werden.

Erwähnt sei noch, dass zur Bereitung der künstlichen Verdauungs-

(1) Grützner : Pflüger's Archiv. Bd. 8, S. 453, 1874.

(2) Brunn und Ebstein : Pflüger's Archiv. Bd. 3, S. 565, 1870.

(3) Mett : *Zur Innervation der Bauchspeicheldrüse* (russisch). Inaug. Diss., St-Petersburg, 1889, zitiert nach Roth

(4) Roth : Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. 39, S. 3, 1900.



flüssigkeit eine doppelt konzentrierte Pepsinsalzsäurelösung angefertigt und dazu eine ebenfalls doppeltkonzentrierte Auflösung der Substanzen in destilliertem Wasser zu gleichen Teilen zugefügt wurde.

II. Versuchsergebnisse.

A. NEUTRALSALZE DER ANORGANISCHEN BASEN.

GRÜTZNER (1) hebt mit Recht hervor, dass, wenn man chemische Stoffe in ihren physiologischen Wirkungen vergleichen will, überhaupt nur äquimolekulare Mengen d. h. solche Lösungen, welche in gleichem Volumen dieselbe Zahl von Molekeln enthalten, in Betracht kommen können. Auch HÜBNER (2) hat darauf hingewiesen, das von den Halogenwasserstoffsäuren die Flussäure am stärksten auf die Pepsinverdauung wirkt, dann die Salzsäure und weiter die Brom- und Jodwasserstoffsäure folgen, also ihre Verdauungskraft sich *umgekehrt verhält* wie ihre Molekulargewichte.

Um den Einfluss der verschiedenen neutralen Alkalisalze auf die künstliche Magenverdauung zu bestimmen und mit einander zu vergleichen, habe ich äquimolekulare Lösungen derselben in sechs verschiedenen Konzentrationen angewendet. Die normale Lösung 1/1 enthält also das Aequivalentgewicht der Salze, z. B. beim Kochsalz 58,5 gr im Liter Verdauungsaft. Ein Teil Normallösung, 4 mal verdünnt, giebt die nächste Konzentration 1/4, u. s. w.

Die stärksten Lösungen aller Salze haben auf die Verdauung eine sehr stark hemmende Wirkung, doch lässt sich die Grösse derselben in den meisten Fällen nicht näher angeben; denn das geronnene Eiweiss wird durch die Schrumpfung, welche durch die starke Konzentration der Salze verursacht wird, von der Wandung der Glasröhrchen losgerissen, und infolgedessen kann der Verdauungsaft nunmehr auch von der Seite den Eiweisszylinder angreifen. Bei solchen Fällen sieht man an beiden Enden der Röhrchen anstatt der scharfen Schnittflächen unregelmässige, aus mehr oder weniger langen Fäden bestehende Fortsätze des Eiweissgerinnsels, welche eine Messung volkommen unmöglich machen (3).

---

(1) GRÜTZNER : Deutsche med. Wochenschrift, 1893, N° 52.

(2) HÜBNER : Fortschritte d. Med. Bd. 12, S. 163 u. 421, 1894.

(3) Solche Fällen werden unten in den Tabellen durch ? kenntlich gemacht.

1. Natriumchlorid.

Ueber den Einfluss des Kochsalzes auf die Pepsinwirkung liegen folgende Angaben vor.

ALEXANDER SCHMIDT (1) hat zuerst konstatiert, dass der Zusatz von 0,5—0,6 % Kochsalz die Auflösungszeit des dialysierten Eiweisses um das 3—10 fache verzögert. WOLBERG (2) fand bei seinen Versuchen, welche sich mit der Beeinflussung der künstlichen Verdauung von Blutfibrin durch verschiedene Substanzen befassten, dass NaCl in einer Konzentration von 0,25 % die proteolytische Wirkung um 2,6 % beschleunigt, in einer Konzentration von 1 % dagegen um 2,3 % zu verzögern vermag. Bei einem Kochsalzgehalt von 2 % betrug der hemmenden Einfluss 2,3 %, bei einem solchen von 4 % NaCl 4 %, von 6 % NaCl 5,4 % und schliesslich bei 8 % NaCl 44,6 %.

Diese Ergebnisse von WOLBERG, dass Kochsalz in grosser Verdünnung auf die Eiweissverdauung einen günstigen Einfluss besitze, entspricht wohl der althergebrachten Anschauung, indes sind die meisten späteren Forscher zu einem entgegengesetzten Resultate gekommen. PFEIFFER (3) z. B. fand, dass schon ein kleiner Zusatz von Kochsalz (0,24 %) die künstliche Magenverdauung zu hemmen imstande ist, ja dass dieses Salz, wenn man vom Natriumkarbonat absieht, von allen Salzen, welche er untersuchte (Soda, Glaubersalz und Bittersalz) die stärksten hemmenden Wirkungen entfaltet. KLIKOWICZ (4), welcher gleichfalls die Beeinflussung der künstlichen Magenverdauung durch verschiedene Substanzen untersuchte, indem er mittels der Polarisationsmethode die Menge des gebildeten Peptons bestimmte, fand, dass der Zusatz von 0,2 % NaCl die Peptonbildung durchschnittlich um 2,1 %, eine Zugabe von 0,4 % NaCl um 30 %, eine solche von 0,5 % um 15,6 % und von 10 % NaCl um 32 % vermindere. FERRANINI (5) kommt auf Grund von künstlichen Verdauungsversuchen zu dem Ergebnis, dass Kochsalz in den gewöhnlich genossenen Mengen auf die Eiweissverdauung keineswegs störend einwirkt und nur ungewöhnlich grosse Gaben zu schwach wirksamem und stark verdünntem

(1) SCHMIDT, ALEXANDER : Pflüger's Archiv. Bd. 13, S. 97, 1876.

(2) WOLBERG : Ibid., Bd. 22, S. 297, 1880.

(3) PFEIFFER : *Ueber d. Einfluss einiger Salze auf verschied. künstl. Verdauungsvorgänge* Sep. Abdr. aus d. Mitteilungen d. amtlichen Lebensmittel-Untersuchungsanstalt zu Wiesbaden, N° 883-84; zitiert nach KLIKOWICZ (l. c.).

(4) KLIKOWICZ : l. c.

(5) FERRANINI : Riforma Med., VI, S. 188, 1890, zitiert nach SCHMIDT's Jahrbücher, Bd. 229, S. 151, 1891.



Magensaft zugesetzt, dieselbe hemmt. HUSEMANN (1) giebt an, dass grössere Mengen von Kochsalz (mehr als 3 % in der Verdauungsflüssigkeit) auf Eiweisstoffe nicht nur nicht lösend, sondern koagulierend wirken. Auf Grund seiner Verdauungsversuche, bei welchen mittels der Biuretreaktion photometrisch die Eiweiss-bezw. Peptonmengen bestimmt wurden, gelangte KLUG (2) zu dem Schlusse, dass 0,5 % Kochsalzgehalt bereits die Magenverdauung deutlich abschwächt; er sagt darüber : « Das Kochsalz, mit welchem wir unsere Speisen zu würzen pflegen, hat demnach nicht nur keinen günstigen Einfluss auf die Verdauung, sondern schädigt dieselbe. Dass wir trotzdem das Kochsalz zur Verdauung bedürfen, beruht bekannter Weise in anderen physiologischen Aufgaben desselben » (S. 52). PFLEIDERER (3), welcher nach der GRÜTZNER'schen Methode das mit Karmin gefärbte Fibrin der künstlichen Verdauung unterwarf, sah, dass 1/10 Normal-Kochsalzlösung, ungefähr von der Stärke der physiologischen (0,58 %), die Verdauung deutlich hintanhält. Eine 1/100 Normallösung (0,058 %) hemmt nach diesem Autor die Verdauung nur im Anfange in nachweisbarem Grade.

Wie man aus den oben angeführten Litteraturangaben ersehen kann, gehen die Resultate der einzelnen Forscher sehr auseinander. WOLBERG z.B. hat bei 0,25 % NaCl-Gehalt eine Beschleunigung der Pepsinverdauung gesehen, während PFEIFFER, KLIKOWICZ und andere bei ähnlichen Konzentrationen eine deutliche Verlangsammung konstatiert haben. PFLEIDERER hat sogar schon bei 0,058 % eine hemmende Wirkung des Kochsalzes auf die Pepsinverdauung beobachtet.

Meine Untersuchungen ergaben folgende Resultate.

TABELLE III. — NaCl (Molekulargewicht 58,5).

KONZENTRATION von NaCl		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. (4) in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
1/1	5,85	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	1,46	1,5	41,66	2,0	36,36	2,0	35,00	2,1	37,50	2,0	31,25	36,69
1/16	0,366	2,6	72,22	4,25	77,27	4,6	80,70	4,7	83,93	5,0	78,12	77,89
1/64	0,0914	3,1	86,11	5,1	92,73	5,5	96,49	5,4	96,43	5,8	90,63	91,48
1/256	0,0228	3,4	94,44	5,2	94,54	5,7	100,00	5,6	100,00	6,0	93,75	96,55
1/1024	0,0057	3,4	94,44	5,3	96,36	5,7	100,00	5,6	100.00	6,1	95,31	97,22
Kontrolle		3,6	100 00	5,5	100,00	5,7	100,00	5,6	100,00	6,4	100,00	100,00

(1) HUSEMANN : Handbuch d. Arzneimittellehre. 3. Aufl. S. 335. Berlin 1892.

(2) KLUG : l. c.

(3) PFLEIDERER : Pflügers' Archiv. Bd. 66, S. 625, 1897.

(4) G. M. = Gramm-Molekül.

Es ist ein überraschende Tatsache, dass *Kochsalz*, obwohl es für unseren Stoffwechsel absolut nötig ist, *selbst in kleinsten Mengen, wie 0,0057 %, noch unzweifelhaft eine hemmende Wirkung auf die Eiweissverdauung ausübt.* Wir müssen aber hervorheben, dass die Resultate nur mit Einschränkung auf die natürlichen Verdauungsvorgänge übertragen werden dürfen; denn das Kochsalz kann ja noch nach verschiedenen anderen Richtungen unsere Magenfunktion, vielleicht auch in günstiger Weise, beeinflussen. SCHÜLE (1) z. B. hat bei der Untersuchung der Verdauung am gesunden Menschen gefunden, dass geringe Menge von Kochsalz (5 gr.) die Verdauung nicht merklich verändern, erst grössere Mengen (16 gr.) die Salzsäureabscheidung und die Gesammtazidität beträchtlich herabsetzen und infolgedessen die Peptonbildung stören Er giebt ferner an, dass selbst grosse Menge von Kochsalz die Entfernung der Speisen aus dem Magen nicht besonders beeinflussen. Letztere Ansicht steht offenbar im Widerspruch zu der Angabe von JAWORSKI (2), welcher, gleichfalls am Gesunden, bei Gegenwart von Kochsalz eine Verlangsammung der physiologischen Magenentleerung beobachten konnte und die günstige Wirkung des Kochsalzes auf die Verdauung eben durch diese Verspätung der Entleerung erklären wollte.

2. Kaliumchlorid.

WOLBERG (3) hat die Ergebnisse seiner Verdauungsversuche mit Kaliumchlorid in folgenden Worten ausgesprochen : « Dieses Salz ist in seiner Wirkung so unbeständig wie ein Herbstwetter. In der kleinsten Quantität (0,5 g) hemmt es, die Hemmung wird aber bei ein g geringer, um bei 2 g sogar in Beschleunigung überzugehen, dann haben wir bei 4 g und 8 g wieder eine Hemmung, und zwar 89 % bei der letzt gebrauchten Menge. » Nach KLIKOWICKZ (4) aber wirkt das Salz auf die Peptonisation dem Kochsalz ganz analog, was auch von PFLEIDERER (5) bestätigt wurde. Die Ergebnisse meiner Versuche sind folgende :

---

(1) SCHÜLE : Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. 28, S. 461, 1895 u. Bd. 29, S. 49, 1896.

(2) JAWORSKI : Zeitschrift f. Biologie, Bd. 19. S. 397. 1883.

(3) WOLBERG : l. c., S. 300.

(4) KLIKOWICZ : l. c., S. 383.

(5) PFLEIDERER : l. c., S. 625.

TABELLE IV. — KCl (Molekulargewicht 74,5).

KONZENTRATION von KCl		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
1/1	7,45	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	1,86	1,6	44,44	2,0	36,36	2,0	35,00	2,2	38,60	2,4	37,50	38,40
1/16	0,466	2,7	75,00	4,2	76,36	4,9	85,96	4,75	83,33	5,2	81,25	80,38
1/64	0,116	3,4	94,44	4,95	90,00	5,2	91,23	5,35	93,86	6,1	95,31	92,97
1/256	0,0291	3,4	94,44	5,2	94,54	5,4	94,73	5,5	96,49	6,3	98,44	95,74
1/1024	0,0073	3,4	94,44	5,2	94,54	5,6	98,25	5,7	100,00	6,4	100,00	97,57
Kontrolle		3,6	100,00	5,5	100,00	5,7	100,00	5,7	100,00	6,4	100,00	100,00

Man sieht auch hier eine *deutlich hemmende Wirkung bei jeder Konzentration des Salzes* und niemals eine Beschleunigung, welche WOLBERG bei einer Konzentration von 2 % beobachten konnte. Die Stärke der Wirkung ist ebenfalls der des Kochsalzes sehr ähnlich, sodass man daraus schliessen kann, dass dieselbe nur eine Salzwirkung, d. h. eine physikalische sei, da ein spezifischer Einfluss der *Kalisalze*, wie er auf die lebenden Zellen allgemein angenommen wird, bei unseren Versuchen nicht zum Vorschein gekommen ist.

3. Ammoniumchlorid.

Auch bei diesem Salze hat WOLBERG (l. c. S. 32) eine sehr unregelmässige Wirkung auf die Pepsinverdauung gesehen. Nach ihm beschleunigt der 4 % Salmiakgehalt die Verdauung um 0,4 %, während bei 2 % eine Hemmung von 3,4 %, bei 1 % eine solche von 3,7 % konstatiert wurde. Bei 8 % Salzgehalt beträgt die hemmende Wirkung nur 2,6 %. Nach PFLEIDERER (l. c. S. 625) hält das Salz die Verdauung nahezu in gleicher Weise hintan, wie die äquimolekularen Lösungen des Kochsalzes. Aus seinen Angaben ist zu ersehen, dass Salmiak vielleicht etwas stärker hemmend wirkt als das letztgenannte Salz. Meine Ergebnisse sind folgende:

TABELLE V. — NH_4Cl (Molekulargewicht 53,5).

KONZENTRATION von NH_4Cl		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
1/1	5,35	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	1,34	1,6	44,44	2,0	35,09	2,5	41,66	2,7	42,19	40,84
1/16	0,334	2,9	80,55	5,0	87,72	5,0	83,33	4,8	75,00	81,67
1/64	0,0837	3,5	97,22	5,5	96,49	5,9	98,33	6,0	93,75	96,45
1/256	0,0210	3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,1	95,31	98,83
1/1024	0,0052	3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,3	98,44	99,61
Kontrolle		3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00

Hier konnte ich also die Angaben von Wolberg gleichfalls nicht bestätigen, sondern ich kam vielmehr zur Ueberzeugung, dass *Salmiak analog dem Kochsalz in allen Konzentrationen die Pepsinverdauung deutlich hemmt.*

4. Natriumbromid.

Verdauungsversuche mit diesem Salze liegen, — so weit mir bekannt ist, — bis jetzt nicht vor. Die Ergebnisse meiner Versuche sind in folgender Tabelle wiedergegeben :

TABELLE VI. — NaBr + $2H_2O$ (Molekulargewicht 139).

Konzentration von NaBr		Verdauende Kraft										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
1/1	13,9	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	3,475	1,9	33,33	1,9	34,54	2,0	35,89	2,0	35,71	2,3	35,94	34,92
1/16	0,869	3,2	56,14	3,35	61,00	3,5	61,40	4,0	71,43	4,0	62,50	62,49
1/64	0,2172	4,5	78,95	4,8	87,27	5,0	87,72	5,25	93,75	5,2	81,25	85,79
1/256	0,0543	5,3	92,98	5,15	93,63	5,6	98,25	5,6	100,00	6,0	93,75	95,72
1/1024	0,0136	5,6	98,24	5,35	97,27	5,6	98,25	5,6	100,00	6,4	100,00	98,75
Kontrolle		5,7	100,00	5,5	100,00	5,7	100,00	5,6	100,00	6,4	100,00	100,00

5. Kaliumbromid.

Klikowicz (l. c. S. 392) fand, dass Bromkali in einer Konzentration von 0,2 % die Pepsinverdauung um 5,2 % hemmt und dass die Hemmung bei einem Salzgehalt von 0,4 % auf 11,2 % steigt. Im folgenden die Resultate meiner Versuche :

TABELLE VII. — KBr (Molekulargewicht 119).

Konzentration von KBr		Verdauende Kraft										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
1/1	11,9	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,975	2,0	35,09	2,0	36,36	1,8	31,58	2,2	38,60	2,4	37,50	35,82
1/16	0,744	3,35	58,77	3,6	65,45	3,8	66,66	4,1	71,93	3,9	60,94	64,76
1/64	0,186	4,6	80,70	4,9	89,09	5,0	87,72	5,2	91,23	5,7	89,06	87,56
1/256	0,0465	5,3	92,98	5,35	97,27	5,5	96,49	5,6	98,25	6,0	93,75	95,75
1/1024	0,0116	5,6	98,24	5,45	99,09	5,6	98,25	5,7	100,00	6,0	93,75	97,87
Kontrolle		5,7	100,00	5,5	100,00	5,7	100,00	5,7	100,00	6,4	100,00	100,00

6. Ammoniumbromid.

TABELLE VIII. — NH_4Br (Molekulargewicht 98).

KONZENTRATION von NH_4Br		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel °/o
		mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	
1/1	9,8	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,45	2,0	36,36	2,0	35,00	2,0	36,20	2,3	35,94	35,90
1/16	0,61	3,6	65,45	4,0	70,18	4,15	71,55	4,5	70,30	69,37
1/64	0,153	5,0	90,90	5,3	92,98	5,3	91,38	5,5	85,93	90,30
1/256	0,038	5,4	98,18	5,6	98,25	5,8	100,00	5,6	87,50	95,68
1/1024	0,0095	5,5	100,00	5,7	100,00	5,8	100,00	6,4	100,00	100,00
Kontrolle		5,5	100,00	5,7	100,00	5,8	100,00	6,4	100,00	100,00

Die drei Bromide besitzen eine den Chloriden analoge Wirkung auf die Magenverdauung. PUTZEYS (1), welcher den Einfluss von Jodkalium und Bromkalium auf die Magenverdauung studierte, ist der Meinung, dass aus diesen beiden Salzen durch die Salzsäure des Magensaftes Jod-bezw. Bromwasserstoffsäure gebildet werden, welche aber nur dadurch eine verdauungsstörende Wirkung ausüben, dass sie, obwohl sie die Salzsäure bis zu einem gewissen Grade ersetzen können, schwächer verdauend wirken als jene. BUCHHEIM (2) glaubt ebenfalls, dass Jod- und Bromkalium sich wenigstens teilweise in die entsprechenden Natriumverbindungen umsetzen, und dabei vielleicht auch etwas Jod- und Bromwasserstoffsäure in Freiheit gesetzt wird. Doch sagt er : « Diese Reactionen haben jedoch auf die chemischen Vorgänge im Magen keinen nachweisbaren Einfluss. » Aus meinen Protokollen ist zu ersehen, dass die Bromide nur in geringem Grade stärker hemmend auf die Magenverdauung wirken als die Chloride. Man darf also annehmen, dass es sich auch hier der Hauptsache nach um eine *Molekularwirkung der Salze und weniger um eine spezifische Wirkung des Bromions handelt.*

7. Natriumjodid.

PFLEIDERER (3) sah, dass eine 1/10 Normallösung von Natriumjodid die Pepsinverdauung nahezu vollständig aufhebt, eine 1/100 Normallösung dieselbe jedoch nur im Anfang des Versuches deulich vermindert. Die Ergebnisse meiner Experimente sind in folgender Tabelle enthalten.

---

(1) PUTZEYS : Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique, N° 11, S. 104-213; zitiert nach MALY, J.-B. d. Tierchemie, Bd. 7, S. 279, 1877.

(2) BUCHHEIM : Lehrbuch d. Arzneimittellehre, 3. Aufl. S. 110, Leipzig, 1878.

(3) PFLEIDERER : l. c.

TABELLE IX. — NaJ + $2H_2O$ (Molekulargewicht 186).

KONZENTRATION von NaJ		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	18,6	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	4.65	1,4	38,88	1,5	26,35	2,0	33,33	2,0	31,25	32,45
1/16	1,162	1,4	38,88	2,0	35,09	2,0	33,33	2,0	31,25	34,64
1/64	0,291	2,7	75,00	4,2	73,68	4,3	71,66	4,3	67,19	71,88
1/256	0,0726	3,1	86,11	5,2	91,23	5,6	93,33	5,5	85,93	89,15
1/1024	0,0182	3,5	97,22	5,7	100,00	6,0	100,00	5,6	87,50	96,18
Kontrolle		3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00

8. Kaliumjodid.

In der mehrfach zitierten Arbeit von Klikowicz finden wir die Angabe, dass Jodkalium die Verdauung ungefähr doppelt so stark beeinträchtigt als das Bromkalium (s. o.). Nach Pfleiderer verhält sich das Salz in Bezug auf die Pepsinverdauung dem Jodnatrium ganz analog. Die Resultate meiner Versuche zeigten folgendes.

TABELLE X. — KJ (Molekulargewicht 166).

KONZENTRATION von KJ		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	16,6	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	4,15	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/16	1,037	1,4	38,88	2,0	35,09	2,5	41,66	2,0	31.25	36,72
1/64	0,259	2,8	77,77	4,5	78,95	4,6	76,66	5,0	78,12	77,87
1/256	0,065	3,2	88,88	5.2	91,23	5,6	93,33	5,8	90,63	91,02
1/1024	0,0162	3,3	91,11	5,5	96,49	6,0	100.00	6,1	95,31	95,73
Kontrolle		3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00

9. Ammoniumjodid.

TABELLE XI. — NH_4J (Molekulargewicht 144).

KONZENTRATION von NH_4J		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 10 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	14,4	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	3,6	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/16	0,9	1,4	38,88	3.0	52,63	2,2	36,66	2,7	42,19	49,59
1/64	0,225	2,6	72,22	5,6	98,25	4,6	76,66	4,0	62,50	77,41
1/256	0,056	3,1	86,11	5.7	100.00	5,2	86,66	5,5	85.93	89,67
1/1024	0,014	3,3	91,11	5,7	100.00	5,6	93,33	6,0	93,75	94,55
Kontrolle		3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00



Ueberblicken wir noch einmal die gegebenen Versuchsresultate, so fällt es ohne Weiteres auf, dass *in Uebereinstimmung mit den Angaben von* KLIKOWICZ, *die Jodide, (l. c. S. 381) die Pepsinverdauung am stärksten schädigen.*

Dies scheint einerseits von der im Vergleich zur Bromwasserstoffsäure schwächer verdauenden Wirkung der Jodwasserstoffsäure abzuhängen, welche beide, wie schon hervorgehoben, in der Verdauungsflüssigkeit durch Umsetzung entstehen, andererseits, vielleicht in überwiegendem Masse, auf dem Freiwerden von Jod in der Pepsinsalzsäurelösung zu beruhen.

Wenn man nämlich eine jodidhaltige Verdauungsflüssigkeit bei Bruttemperatur stehen lässt, so sieht man schon nach wenigen Stunden je nach der Konzentration der Salze mehr oder weniger deutliche Gelbfärbung eintreten. Die konzentrierte Lösung ist nach ungefähr 12 Stunden sogar schon stark gebräunt. Dieses freie Jod könnte entweder die Tätigkeit des verdauenden Enzyms schädigen, oder aber, in Bindung mit dem Eiweissmolekül, dessen Widerstandsfähigkeit gegenüber der Pepsinssalzsäure erhöhen.

10. Natriumnitrat.

Nach WOLBERG (l. c S. 299) hemmt das Salz in allen von ihm angewandten Mengen (0,5—8 %) die Verdauung. Die Hemmung war klein bei geringen Salzzusätzen, sie wuchs allmählich bei grösseren Konzentrationen, um bei 8 % Salzgehalt ungefähr 70 % zu betragen. Meine Versuche ergaben folgendes Resultat :

TABELLE XII. — $NaNO_3$ (Molekulargewicht 85)

KONZENTRATION von $NaNO_3$		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm	%	mm.	%	%
1/1	8,5	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,12	1,9 ?	28,36 ?	1,8 ?	31,85 ?	1,5 ?	25,42 ?	2,0 ?	31,25 ?	29,15 ?
1/16	0,53	2,1	31,34	2,8	49,12	3,0	50,85	2,9	45,31	44,18
1/64	0,13	4,8	71,64	4,6	80,70	4,9	83,05	4,8	75,00	77,60
1/256	0,033	6,0	89,55	5,5	96,49	5,5	93,22	5,9	92,19	92,86
1/1024	0,008	6,3	94,03	5,7	100,00	5,7	96,61	6,1	95,31	96,49
	Kontrolle	6,7	100,00	5,7	100,00	5,9	100,00	6,4	100,00	100,00

11. Kaliumnitrat.

Dieses Salz hemmt nach WOLBERG gleichfalls in allen Konzentrationen die verdauende Wirkung der Pepsinsalzsäure, doch ist der Grad der Schädigung erst bei 6 % beträchtlich. Bei einer Konzentration von 8 %



wird die Verdauung auf die Hälfte eingeschränkt. Das Salz wirkt nach diesem Autor schwächer als die entsprechende Natriumverbindung. Meiner Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

TABELLE XIII. — KNO_3 (Molekulargewicht 101).

KONZENTRATION von KNO_3		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	10,1	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,52	2,5 ?	37,31 ?	2,0 ?	35,09 ?	1,8 ?	30,51 ?	2,0 ?	31,25 ?	33,54 ?
1/16	0,63	2,6	38,80	3,0	52,63	3,0	50,85	3,0	46,88	47,29
1/64	0,1578	5,3	79,10	5,0	87,72	4,9	83,05	5,0	78,12	82,00
1/256	0,0394	6,0	89,55	5,3	92,98	5,6	94 91	6,0	93,75	92,80
1/1024	0,00986	6,0	89,55	5,7	100,00	5,9	100,00	6,3	98,44	97,00
	Kontrolle	6,7	100,00	5,7	100,00	5,9	100,00	6,4	100,00	100,00

12. Ammoniumnitrat.

Noch schwächer soll nach WOLBERG das Ammoniumsalz auf die Verdauung einwirken, da dieselbe bei einem Salzgehalt von 8 % nur um 7,5 % vermindert wird. Meine Versuche zeigten folgendes Verhalten.

TABELLE XIV. — NH_4NO_3 (Molekulargewicht 80).

KONZENTRATION von NH_4NO_3		VERDAUENDE KRATF								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	8,0	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,0	2,5 ?	37,31 ?	1,8 ?	31,58 ?	2,1 ?	36,84 ?	2,0 ?	31,25 ?	34,24 ?
1/16	0,5	2,5	37,31	3,0	52,63	3,0	52,63	3,0	46,88	47,36
1/64	0,12	4,8	71,64	5,2	91,23	4,8	84,21	5,4	84,38	82.86
1/256	0,03	6,0	89,55	5,6	98,25	5,6	98,25	6,0	93,75	94,95
1/1024	0,008	6,6	98,50	5,7	100,00	5,6	98,25	6,1	95,31	98,01
	Kontrolle	6,7	100,00	5,7	100,00	5,7	100,00	6,4	100,00	100,00

Die Versuche, welche mit äquimolekularen Mengen der genannten drei Nitrate angestellt wurden, ergaben also, dass *alle eine beinahe gleiche verdauungshemmende* Wirkung besitzen. Ein Unterschied zwischen diesen drei Salzen, wie er von WOLBERG konstatiert wurde, konnte nicht beobachtet werden. *Die Nitrate scheinen übrigens den Verdauungsvorgang etwas stärker schädigend zu beeinflussen als die äquimolekularen Lösungen der Halogenverbindungen.*

13. Natriumsulfat.

Wir finden in der Arbeit von WOLBERG eine etwas merkwürdige Angabe, die sich auf die verdauungsstörende Wirkung des krystallisierten



und des krystallwasserfreien Natriumsulfates bezieht. Er sagt: « 0,5 g (in 100,0) amorphes Na_2SO_4 hemmt die Verdauung um 14,5 %, hingegen 1,0 g krystallisches nur um 2,2 %. 2,0 g wasserfreien Na_2SO_4 hemmen um 90,8 %, 2,0 g krystallisches nur um 4 % ». (l. c. S. 299). Wie man aus dem Krystallwassergehalt des Salzes berechnen kann, entspricht 1 gr. der Glaubersalzkrystalle nicht ganz, 0,5 gr. krystallwasserfreien Salzes.

Nach WOLBERG aber hemmt 1,0 gr. des krystallisierten Salzes um 2,2 % und 0,5 gr. wasserfreien Salzes ungefähr 7 mal stärker (d. h. um 14,5 %) die verdauende Wirkung der Pepsinsalzsäure. PFEIFFER, dessen Originalarbeit mir leider nicht zugänglich war, fand, dass unter den vier von ihm untersuchten Salzen das Bittersalz die Verdauung am wenigsten stört, die grösste hemmende Wirkung vom Kochsalz ausgeübt wird und das schwefelsaure und kohlensaure Natron eine Mittelstellung einnehmen. (zitiert nach KLIKOWICZ S 388). Wir wissen zwar nicht, ob er zu seinen Versuchen das krystallwasserfreie oder das krystallisierte Salz benutzte, doch ist er sehr wahrscheinlich, dass dabei gleichprozentische, nicht aber äquimolekulare Lösungen zur Anwendung kamen. Wenn dem so wäre, würde es leicht begreiflich sein, dass die Lösung der Substanzen mit hohem Molekulargewicht, wie Glauber- und Bittersalz, gegenüber der gleichprozentigen Lösung des Kochsalzes nur schwächere Wirkungen entfalten kann. KLIKOWICZ (l. c. S. 396) sah eine deutliche, verdauungshemmende Wirkung bei 0,4 und 0,5 % Natriumsulfatzusatz.

PFLEIDERER (l.c.S.626), der seine Versuche mit den äquimolekularen Lösungen verschiedener Salze anstellte, gelangte dabei zu dem Ergebnis, dass « Lösungen von 1/2000, ja sogar von 1/10000 Normal-Salzgehalt (das ist für trocknes Glaubersalz 0,007, beziehungsweise 0,0014 %) die Verdauung in auffälliger Weise stören, wenn diese Salze Sulfate sind. » Er ist daher der Ansicht, dass man eine spezifisch schädigende Wirkung der Sulfate auf die Pepsinsverdauung annehmen muss. Meine ebenfalls mit äquimolekularen Lösungen ausgeführten Versuche ergaben folgendes:

TABELLE XV. — $Na_2SO_4 + 10H_2O$ (Molekulargewicht 322).

KONZENTRATION von Na_2SO_4		VERDAUENDE KRAFT								
		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
G. M. in 1 Liter	Prozent	mm.	%	mm.	%	mm	%	mm.	%	%
1/1	32,2	?	?	?	?	?	?	?	?	;
1/4	8,05	1,5 ?	25,00 ?	1,0 ?	17,54 ?	1,0 ?	17,24 ?	1,5 ?	23,44 ?	20,80 ?
1/16	2,01	2,5 ?	41,66 ?	2,0 ?	35,09 ?	2,1 ?	36,20 ?	2,3 ?	35,94 ?	37,22 ?
1/64	0,503	3,6	60,00	3,5	61,40	3,3	56,89	4,0	62,50	60,20
1/256	0,125	5,5	91,66	5,0	87,72	5,0	86,20	5,1	79,68	86,31
1/1024	0,031	5,6	93,33	5,5	96,49	5,5	94,83	5,8	90,63	93,82
Kontrollversuch		6,0	100,00	5,7	100,00	5,8	100,00	6,4	100,00	100,00

14. Kaliumsulfat.

Nach WOLBERG (l. c. 301) wirkt auch dieses Salz hemmend auf die Verdauung ein, wenn auch nur in minimalem Grade. So betrug der hemmende Einfluss bei 8 % Salzgehalt nicht mehr als 28 %, (der gleichprozentigen Lösung des KCl aber nach diesem Autor 89 % und der 4 % Na_2SO_4 Lösung sogar 93,7 %). In kleinen Mengen, 0,5 %, konnte selbst eine geringe Beschleunigung der fermentativen Vorgänge beobachtet werden. Meine Resultate waren folgende :

TABELLE XVI. — K_2SO_4 (Molekulargewicht 174).

KONZENTRATION von K_2SO_4		VERDAUENDE KRAFT						
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 20 h. mm.	Dauer 20 h. %	Dauer 19 h. mm.	Dauer 19 h. %	Dauer 19 h. mm.	Dauer 19 h. %	Mittel %
1/1	17,4 (1)	—	—	—	—	—	—	—
1/4	4,35	2,0 ?	28,57 ?	?	?	1,5 ?	22,73 ?	25,65 ?
1/16	1,087	3,0 ?	42,86 ?	2,5 ?	35,71 ?	2,0 ?	30,30 ?	36,29 ?
1/64	0,272	4,0	57,14	4,0	57,14	3,2	48,48	54,25
1/256	0,068	5,6	80,00	5,3	75,71	5,0	75,75	77,15
1/1024	0,017	6,5	92,86	6,1	87,14	6,0	90,90	90,30
Kontrollversuch		7,0	100,00	7,0	100,00	6,6	100,00	100,00

15. Ammoniumsulfat.

Die Wirkung dieses Salzes auf die Magenverdauung ist nach WOLBERG (l. c. S. 302) der des Kaliumsulfates sehr ähnlich. KLUG (l. c. S. 51) giebt ebenfalls an, dass das Salz schon in minimalen Mengen (0,005 %) die Pepsinverdauung hemmt. Dazu unsere Versuche :

TABELLE XVII. — $(NH_4)_2SO_4$ (Molekulargewicht 132).

KONZENTRATION von $(NH_4)_2SO_4$		VERDAUENDE KRATF								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 10 h. 30 m. mm.	Dauer 10 h. 30 m. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Mittel %
1/1	13,2	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	3,3	1,5 ?	25,00 ?	1,0 ?	17,54 ?	1,0 ?	17,24 ?	1,0 ?	15,62 ?	18,80 ?
1/16	0,82	2,5	41,66	2,0 ?	35,09 ?	2,0 ?	34,48 ?	2,0	31,25	34,62 ?
1/64	0,205	3,1	51,66	3,5	61,40	3,3	56,89	3,6	56,25	56,55
1/256	0,051	5,1	85,00	5,0	87.72	5.0	86.20	5,0	78.12	84,26
1/1024	0,0128	5,7	95,00	5,5	92,98	5,3	91,38	5,7	89,06	92,10
Kontrollversuch		6,0	100,00	5,7	100,00	5,8	100,00	6,4	100,00	100,00

Vergleichen wir die Resultate der drei Sulfate mit denen der Nitrate und der Halogenverbindungen, so sehen wir unleugbar stärker hemmende Eigenschaften der

(1) Eine Lösung von dieser Konzentration ist nicht herzustellen.

Sulfate gegenüber den anderen Salzen. Diese Tatsache, die auch von PFLEIDERER angegeben wurde, (s. o.) geht wohl mit seinem Befunde Hand in Hand, dass unter verschiedenen von ihm untersuchten organischen und anorganischen Säuren die Schwefelsäure am wenigsten die Pepsinverdauung ermöglicht und selbst in minimalen Mengen die Wirkung der Pepsinsalzsäure am stärksten schädigt(1). GRÜTZNER sieht daher die Schwefelsäure geradezu als ein Gift für das Pepsinferment an. (PFLEIDERER, . c. S. 623).

16. Magnesiumsulfat.

Die Wirkung dieses Salzes auf die Magenverdauung ist, entsprechend der Angabe von PFLEIDERER, (l. c. S. 626) eine stark hemmende und gleicht beinahe der der Alkalisulfate.

TABELLE XVIII. — $MgSO_4 + 7\ H_2O$ (Molekulargewicht 246).

KONZENTRATION von $MgSO_4$		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 16 h. 30 m. mm.	Dauer 16 h. 30 m. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Mittel %
1/1	24,6	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	6,15	1.5 ?	25,00 ?	1,0 ?	17,54 ?	1,5 ?	25,00 ?	2,0 ?	31,25 ?	24,70 ?
1/16	1,54	2,4	40,00	2,0	35,09	2,0	33,33	2,3	35,94	36,09
1/64	0,38	4,0	66,66	3,5	61,40	3,7	61,66	4,0	62,50	63,06
1/256	0,098	5,2	86,66	5,0	87,72	5,0	83,33	5,0	78,12	83.96
1/1024	0,025	6,0	100,00	5,5	96,49	5,5	96,66	5,8	90,63	95.95
Kontrollversuch		6,0	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00

17. Kaliumchlorat.

TABELLE XIX. — $KClO_3$ (Molekulargewicht 122,5).

KONZENTRATION		VERDAUENDE KRAFT						
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 20 h. mm.	Dauer 20 h. %	Dauer 19 h. mm.	Dauer 19 h. %	Dauer 19 h mm.	Dauer 19 h %	Mittel %
1/1	12,25 (2)	—	—	—	—	—	—	—
1/4	3,06	2,0 ?	28,57 ?	2,1 ?	30,00 ?	2,0 ?	30,30 ?	29,62 ?
1/16	0,765	4,0	57,14	4,0	57,14	3,8	57,57	57,28
1/64	0,191	6,0	85.71	5,9	84,28	5.2	78.78	82,92
1/256	0,048	6,6	94.28	6,6	94,28	6,1	92,42	93,66
1/1024	0,012	7,0	100.00	7,0	100,00	6,5	98.48	99,50
Kontrollversuch		7,0	100,00	7,0	100,00	6,6	100,00	100,00

Man sieht auch hier eine hemmende Wirkung, aber nicht in so hohem Grade wie bei den Sulfaten.

(1) Diese teilweise von GRÜTZNER angestellten Versuche sind in der Arbeit von PFLEIDERER veröffentlicht worden.

(2) Diese Lösung kann man nicht herstellen.



18. Borax.

Nach WOLBERG (l. c. S. 303) beschleunigt das Salz bei 0,5 % die Verdauung ein wenig, hemmt aber in Lösungen von 1,0 % an dieselbe in rasch zunehmendem Grade, sodass bei 8 % die Verdauung vollständig aufgehoben wird. Meine Resultate sind in folgender Tabelle enthalten.

TABELLE XX. — $Na_2B_4O_7$ (Molekulargewicht 382).

KONZENTRATION von $Na_2B_4O_7$		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	38,2 (1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1/4	9,55	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/16	2,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/64	0,6	3,5	63,63	4 5	63,38	4,5	64.28	5,0	65,80	64.27
1/256	0,15	5,3	96,36	6,5	91.55	6,1	98.57	6,8	89,47	94,00
1/1024	0,037	5,6	100.00	7,1	100,00	7,0	100,00	7,6	100,00	100,00
Kontrollversuch		5,6	100,00	7,1	100,00	7.0	100,00	7,6	100,00	100,00

Der hemmende Einfluss ist bei diesem Salze sehr eigenartig. *Bei schwächeren Konzentrationen hemmt es nur wenig, bei stärkeren plötzlich sehr erheblich, und schon bei einer Konzentration von 1/16 Normallösung wird die Verdauung vollkommen hintangehalten.*

19. Natriumazetat.

TABELLE XXI. — $CH_3COONa + 3\ H_2O$ (Molekulargewicht 136).

KONZENTRATION von CH_3COONa		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	13,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	3,4	Spur	Spur	Spur	Spur	0	0	Spur	Spur	0	0	Spur
1/16	0,85	4,0	59,70	4.7	69,12	1,0	15,38	1,0	14,29	3,0	38,96	39.49
1/64	0,212	6,0	89,55	6,5	95,59	5,4	83,07	5,7	81,43	7,0	90,91	88,11
1/256	0,053	6,7	100,00	6,5	95,59	6,3	96,92	6,9	98,57	7,5	97,40	97,70
1/1024	0,0133	6,7	100,00	7,0	102,94	6,5	100,00	7,2	102,86	7,9	102,60	101,68
Kontrollversuch		6,7	100,00	6,8	100,00	6,5	100,00	7,0	100 00	7,7	100,00	100,00

(1) Eine Lösung von dieser Konzentration ist nicht herzustellen.

20. Kaliumazetat.

TABELLE XXII. — CH_3COOK (Molekulargewicht 98).

KONZENTRATION von CH_3COOK		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	9,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	2,45	Spur	Spur	Spur	Spur	0	0	0	0	0	0	0
1/16	0,61	5,0	74,62	5,0	73,53	1,5	23,08	1,0	14,29	2,7	35,06	44,12
1/64	0,15	6,2	92,54	6,5	95,59	5,2	80,00	6,0	85,71	7,4	96,10	89,99
1/256	0,038	6,4	95,52	6,55	96,32	6.1	93,85	7,0	100,00	7,5	97,40	96,62
1/1024	0,009	7,0	104,48	6,9	101,47	6,4	93,46	7,1	101.43	7,6	98 70	100,91
Kontrollversuch		6,7	100,00	6,8	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

21. Ammoniumazetat.

TABELLE XXIII. — CH_3COONH_4 (Molekulargewicht 77).

KONZENTRATION von CH_3COONH_4		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	7,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	1,92	Spur	Spur	0	0	0	0	0	0	0
1/16	0,48	0,5	7,14	Spur	Spur	1,0	15,38	1,6	20,78	14.43
1/64	0,12	6,3	90,00	6,3	90,00	5,8	89,23	7,1	92.20	90,36
1/256	0,03	6,9	98,57	6,6	94,28	6,0	92,31	7,7	100,00	96,29
1/1024	0,0075	7,0	100,00	7,0	100,00	6,3	96,92	8,0	103,89	100,20
Kontrollversuch		7,0	100,00	7,0	100,00	6,5	100,00	7,7	100,00	100,00

Hier zum ersten Male, bei einem minimalen Gehalt an Azetaten (1/1624) sehen wir eine zwar kleine, jedoch unzweifelhafte Beschleunigung der Pepsinverdauung, welche aber schon bei einem Gehalt von 1/256 der hemmenden Wirkung Platz macht. Ferner bemerken wir ein dem borsauren Salze sehr ähnliches Verhalten des Einflusses der Azetate d. h. eine *sehr rasche Zunahme der hemmenden Wirkung.*

22. Natriumsalizylat.

Feser und FRIEDBERGER[1] geben an, das die Salizylsäure in grossen Mengen (0,2 gr. auf 100 c.c.) zu künstlicher Verdauungsflüssigkeit zugefügt, die verdauende Tätigkeit derselben vollständig aufhebt. KLIKOWICZ (l. c. S. 387) konstatierte gleichfalls, dass 2,5 und 5,0 gr. Natrium-

(1) FESER und FRIEDBERGER : Archiv f. wiss. u. prakt. Thierheilkunde. Bd. 1. 2. Heft, 1875, zitiert nach SCHMIDT's Jahrbücher, Bd. 166, S. 125.

salizylat in 500,0 c.c. Flüssigkeit gelöst die Peptonbildung sehr beträchtlich hintanhält. Meine Versuche hatten folgendes Ergebnis :

TABELLE XXIV. — $C_6H_4OH \cdot COONa$ (Molekulargewicht 160).

KONZENTRATION von C_6H_4COONa		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 10 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	16,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	4,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/16	1,0	Spur	Spur	0	0	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1/64	0,25	3,5	52,24	2,8	43,08	3,0	42,86	4,0	51,95	47,53
1/256	0,0625	5,5	82,09	5,0	76,92	6,0	85,71	6,3	81,82	81,63
1/1024	0,0156	6,2	92,54	6,1	93,85	6,6	94,28	7,1	92,21	93,22
Kontrollversuch		6,7	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

23. Natriumbenzoat.

TABELLE XXV. — C_6H_5COONa (Molekulargewicht 162).

KONZENTRATION von $C_6H_5COO \cdot Na$		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	16,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	4,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/16	1,01	1,6	25,61	0	0	Spur	Spur	0,7	9,09	8,42
1/64	0,25	4,5	69,23	3,4	52,31	4,9	70,00	5,4	70,13	65,42
1/256	0,063	6,3	96'92	5,5	84,61	6,4	91,43	7.0	90.91	90,97
1/1024	0,016	6,5	100,00	6,2	95.38	7,0	100,00	7,3	94,80	97,54
Kontrollversuch		6,5	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

Die beiden letztgenannten Salze wirken schon bei 1/1024 deutlich hemmend. Diese Wirkung steigt sehr rasch und ist schon bei 1/16 fast maximal.

Zum Vergleich sollen in folgender Tabelle die Durchschnittszahlen aller angeführten Versuche noch einmal zusammengestellt werden :

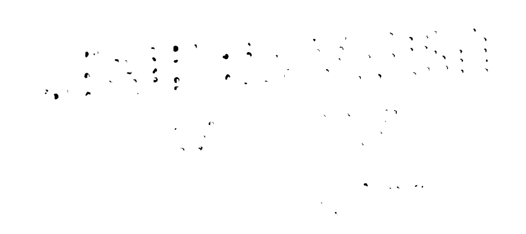


TABELLE XXVI. — Verdauende Kraft der Pepsinsalzsäure beim Zusatz von Salzen, in Prozent angegeben.

SUBSTANZ	1/1	1/4	1/16	1/64	1/256	1/1024
NaCl	?	36,69	77,89	91,48	96,55	97.22
KCl	?	38,40	80,38	92,97	95,74	97,57
NH_4Cl	?	40,84	81,67	96,45	98,83	99,61
$NaBr + 2\ H_2O$	?	34,92	62,49	85,79	95,72	98,75
KBr	?	35,82	64,76	87,56	95,75	97,87
NH_4Br	?	35,90	69,37	90,30	95,98	100,00
$NaJ + 2\ H_2O$	?	32,45	34,64	71,88	89,15	96,18
KJ	?	?	36,72	77,87	61,02	95,73
NH_4J	?	?	49,59	77,41	89,67	94,55
$NaNO_3$	?	29,15 ?	44,18	77,60	92,86	96,49
KNO_3	?	33,54 ?	47.29	82,00	92,80	97,00
NH_4NO_3	?	34,24 ?	47,36	82,86	94,95	98,01
$Na_2SO_4 + 10\ H_2O$	?	20.80 ?	37,22 ?	60,20	86,31	93,82
K_2SO_4	—	25,65 ?	36.29 ?	54,25	77,15	90,30
$(NH_4)_2SO_4$	?	18,80 ?	35.62 ?	56,55	84,26	92,10
$MgSO_4 + 7\ H_2O$	?	24,70 ?	36.09	63,06	83,96	95,95
$KClO_3$	—	29 62 ?	57,28	82 92	93,66	99,50
$Na_2B_4O_7$	—	0	0	64,27	94,00	100,00
$CH_3COONa + 3\ H_2O$	0	Spur	39,49	88,11	97,70	101,68
CH_3COOK	0	0	44,12	89,99	96,62	100,91
CH_3COONH_4	0	0	14,34	90,36	96,29	100,20
$C_6H_4OH \cdot COONa$	0	0	Spur	47,53	81,63	93,22
C_6H_5COONa	0	0	8,42	65,42	90,97	97,54

B. Salze der Alkaloide.

Der Einfluss der Alkaloide auf die künstliche Magenverdauung wurde von Wolberg genauer untersucht. Seine Resultate lassen sich am besten in folgender Tabelle wiedergegeben.

TABELLE XXVII. — Der Einfluss der Alkaloide auf die Verdauung nach Wolberg.

ALKALOIDE	0,00625 %	0,01250 %	0,03125 %
Morph. hydrochlor.	Hemm. 0,1 %	Hemm. 0,3 %	Hemm. 4,0 %
Strych. purum	Beschl. 2,0 %	» 2;3 %	» 2,6 %
Chin. sulfuricum	» 0,8 %	Beschl. 0,7 %	Beschl. 0,1 %
Veratrin. purum	Hemm. 0,5 %	Hemm. 0,5 %	Hemm. 0,46 %
Narcoticum	» 1,1 %	Beschl. 0,2 %	» 1,7 %
Digitalinum (Merk)	» 0,6 %	Hemm. 0,7 %	» 1,5 %

Wir sehen aus diesen Zahlen, dass nur Chinin in jeder der untersuchten Konzentrationen die Verdauungsvorgänge günstig beeinflusst, dass aber diese Wirkung im umgekehrten Verhältnis zur Menge des Alkaloids steht. Dieser Umstand lässt uns vermuten, dass noch höhere Konzentrationen als die angewandten einen hemmenden Einfluss entfalten werden. Weiter fällt uns das Narkotin durch seine ganz unregelmässige Wirkungen und ferner das Strychnin auf, welches in minimaler Konzentration einen beschleunigenden Einfluss auf die Magenverdauung ausübt.

Die anderen Substanzen dieser Reihe üben eine Wirkung in mehr oder minder hemmendem Sinne aus.

Ich habe Versuche mit 8 Alkaloiden in je 6 Konzentrationen angestellt. Da es unwahrscheinlich erschien, dass die Grösse der Moleküle auf die Verdauung einen so bedeutenden Einfluss ausübt wie bei den anorganischen Substanzen, so habe ich hier gewichtsprozentische Lösungen bereitet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle niedergelegt :

TABELLE XXVIII. — Morphinum hydrochloricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 19 h.		Dauer 22 h.		Dauer 20 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	8,0	114.28	10.5	116,66	9,0	112,50	114.48
1,0	7,2	102,86	9,3	103,33	8,3	103,75	103,31
0,1	7,0	100.00	9,0	100,00	8,0	100 00	100,00
0,05	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100.00
0.01	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,001	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

TABELLE XXIX. — Morphinum sulfuricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 19 h.		Dauer 22 h.		Dauer 20 h		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	3,0	42,86	4,0	44.44	3,5	43.75	43,68
1,0	4,5	64,28	6,0	66,66	5,3	66,25	65,73
0,1	6,1	87,14	8,5	94,44	7.3	91,25	90,94
0,05	6,5	92,86	8,7	96,66	7,8	97,50	95,67
0,01	6,8	97,14	9,0	100,00	7,9	98,75	98.63
0,001	7,0	100,00	9.0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

TABELLE XXX. — Chininum hydrochloricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 19 h.		Dauer 22 h.		Dauer 20 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0(1)	—	—	—	—	—	—	—
1,0	6,0	85,71	7,5	83,33	7,0	87,50	85,51
0,1	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0.05	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,01	7.0	100,00	9,0	100.00	8,0	100,80	100.00
0,001	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

(1) Diese Lösung kann nicht hergestellt werden.



TABELLE XXXI. — Chininum sulfuricum.

KONZENTRATION in °/o	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 19 h.		Dauer 22 h.		Dauer 20 h.		Mittel
	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	°/o
2,0 (1)	—	—	—	—	—	—	—
1,0	4,0	57,14	5,3	58,88	4,5	56,25	57,42
0,1	6,1	87,14	8,2	91,11	7,5	93,75	90,66
0,05	6,5	92,86	8,5	94,44	7,8	97,50	94,93
0,01	6,8	97,14	8,7	96,66	8,0	100,00	97,93
0,001	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

TABELLE XXXII. — Codeïnum phosphoricum.

KONZENTRATION in °/o	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 19 h.		Dauer 22 h.		Dauer 20 h.		Mittel
	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	°/o
2,0	6,8	97,14	8,3	92,22	7,5	93,75	94,37
1,0	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,1	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,05	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,01	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,001	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

TABELLE XXXIII. — Cocainum hydrochloricum.

KONZENTRATION in °/o	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	°/o
2,0	4,5	69,23	4,8	87,27	5,5	91,66	82,72
1,0	5,6	86,15	5,4	98,18	5,6	93,33	92,55
0,1	6,5	100,00	5,4	98,18	5,7	95,00	97,73
0,05	6,5	100,00	5,4	98,18	5,8	96,66	98,28
0,01	6,5	100,00	5,4	98,18	5,8	96,66	98,79
0,001	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

TABELLE XXXIV. — Atropinum sulfuricum.

KONZENTRATION in °/o	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	°/o
2,0	3,6	53,84	2,5	45,45	2,5	41,66	46,98
1,0	5,0	76,92	3,6	65,45	4,0	66,66	69,68
0,1	6,0	92,30	5,0	90,91	5,0	83,33	88,85
0,05	6,5	100,00	5,1	92,73	5,4	90,00	94,24
0,01	6,5	100,00	5,3	96,36	5,6	93,33	96,56
0,001	6,5	100,00	5,4	98,18	5,8	96,66	98,28
Kontrollversuch	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

(1) Diese Lösung kann nicht hergestellt werden.

TABELLE XXXV. — Strychninum nitricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	5,0	72,92	4,1	74,54	4,8	80,00	77,15
1,0	5,2	80,00	5,0	90,91	5,5	91,66	87,52
0,1	6,5	100,00	5,4	98.18	5,6	93,33	97,17
0,05	6,5	100,00	5,4	98,18	5,6	93,33	97,17
0.01	6,5	100,00	5.4	98,18	5,8	96,66	98,28
0,001	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Stellen wir die Zahlen der letzten Kolumme der Tabellen XXVIII—XXXV zusammen, so erhalten wir folgendes Ergebnis :

TABELLE XXXVI. — Vergleichende Tabelle.

ALKALOIDE	2 %	1 %	0,1 %	0,05 %	0,01 %	0,001 %
Morph. hydrochl.	114,48	103,31	100,00	100,00	100,00	100,00
Morph. sulfur.	43,68	65,73	90,94	95,67	98,63	100,00
Chinin. hydrochl.	—	85,51	100,00	100,00	100,00	100,00
Chinin. sulfur.	—	57,42	90,66	94,93	97,93	100,00
Codeïn. phosph.	94,37	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Cocaïn hydrochl.	82,72	92,55	97,73	98,28	98,79	100,00
Atropin. sulfur.	46,98	69,68	88,85	94,24	96,56	98,28
Strychnin. nitricum	77,15	87,52	97,17	97·17	98,28	100,00

Aus dieser Zusammenstellung ergiebt sich, dass die Resultate unserer Versuche mit denen WOLBERG's nicht übereinstimmen. Am meisten fällt die unzweifelhaft *beschleunigende Wirkung des salzsauren Morphins auf, welche erst bei einer Konzentration von 1 % erscheint und noch weiter mit der Zunahme der Konzentration steigt.*

Schwefelsaures Morphin verhält sich dagegen ganz anders. Es ist eines der die künstliche Magenverdauung am stärksten hemmenden Alkaloidsalze. Von den beiden Chininsalzen wirkt das chlorwasserstoffsaure sehr schwach, das Sulfat dagegen in hohem Grade hemmend.

Phosphorsaures Kodein besitzt nur einen sehr schwach hemmenden Einfluss, erst bei 2,0 % wird derselbe einigermassen deutlich. Die anderen Salze, Cocainum hydrochloricum. Atropinum sulfuricum und Strychninum nitricum, haben eine deutliche hemmende Wirkung, welche im Verhältnis mit der Zunahme der Konzentration wächst.

C. EINIGE CHEMISCH INDIFFERENTE ORGANISCHE VERBINDUNGEN.

Aus der Reihe derartiger Substanzen habe ich 6 Verbindungen ausgewählt, welche für meine Versuche zur Anwendung kamen. Einige derselben sind auch schon von früheren Autoren nach der gleichen Rich-

tung hin untersucht worden. GORDON (1) giebt an, dass das Urethan erst in starken Konzentrationen die Verdauung des nach GRÜTZNER's Verfahren mit Karmin imprägnierten Fibrins verzögert. Für das Antipyrin fand KLIKOWICZ (2) dass es bei einer Konzentration von über 0,5 °/₀ die Verdauung beständig, aber nicht sehr bedeutend hemmt. Ferner konstatierte CRAMER (3), dass der Zusatz von 1,0 Chloralhydrat in 20 c. c. Magensaft die verdauende Tätigkeit des lezteren ungefähr auf ein Drittel herabsetzt.

Was das Saccharin anlangt, so giebt PLUGGE (4) an, dass es in verschiedenen Konzentrationen die Verdauung in vitro immer deutlich verzögert. SALKOWSKI (5) hat ebenfalls eine hemmende Wirkung dieser Substanz auf die Eiweissverdauung konstatiert, doch wurde dieser schädliche Einfluss erst bei hohen Konzentrationen einigermassen erheblich. RIEGLER (6), bewies, dass Mengen von 0,05 °/° Saccharinum purum oder solubile die künstliche Magenverdauung nicht stören und erst solche von 0,5 °/₀ die Verdauungsvorgänge deutlich zu schädigen im stande sind.

Die Resultate meiner Versuche zeigten folgendes Verhalten :

TABELLE XXXVII. — Urethan.

KONZENTRATION in °/o	VERDAUENDE KRAFT.								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	mm	°/o	°/o
2,0	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00
1,0	7,0	100,00	5,6	98,21	7,6	100,00	7,1	100.00	99,55
0,1	7,0	100,00	5,6	100,00	7,5	98,68	7,1	100,00	99,67
0,05	7,0	100,00	5,6	100,00	7,5	98,68	7,1	100,00	99,67
0,01	7,0	100,00	5,6	100,00	7,5	98,68	7,1	100,00	99,67
0,001	7,0	100,00	5,6	100,00	7,5	98,68	7,1	100,00	99,67
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

(1) GORDON : Brit. med. Journal. July 18, 1891, S. 115, zitiert nach SCHMIDT's Jahrbücher, Bd. 235, S. 16.

(2) KLIKOWICZ : l. c., S. 379.

(3) CRAMER : Therapeutische Monatshefte, Bd. 2, S. 360, 1888.

(4) PLUGGE : Nederl. Weekblad, Bd. 2, S. 25, 1888, zitiert nach SCHMIDT's Jahrbücher, Bd. 221, S. 140.

(5) SALKOWSKI : Virchow's Archiv. Bd. 120, S. 325, 1890.

(6) RIEGLER : Archiv f. exp. Pathol. nnd Pharmakol., Bd. 35, S. 306, 1895.

TABELLE XXXVIII. — Antipyrin.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	5,0	71,43	3,6	64,28	5,0	65,80	5,0	70,42	67,98
1,0	6,3	90,00	4,9	87,50	6,0	78,95	6,0	84,50	85,24
0,1	7,0	100,00	5,3	94,62	7,3	96,05	6,8	93,77	96,61
0,05	7,0	100,00	5,5	98,21	7,5	98,68	7,0	98,59	98,87
0,01	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,0	100,00	100,00
0,001	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

TABELLE XXXIX. — Chloralhydrat.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	4,5	64,28	4,0	71,43	5,0	65,80	5,0	70,42	67,98
1,0	6,0	85,71	4,2	75,00	6,0	78,95	6,0	84,50	81,04
0,1	6,7	95,71	5,1	91,07	7,5	98,68	7,0	98,59	96,01
0,05	6,9	95,57	5,3	94,62	7,6	100,00	7,0	88,59	97,94
0,01	7,0	100,00	5,5	98,21	7,6	100,00	7,1	100,00	99,55
0,001	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

TABELLE XL. — Urotropin.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Dauer 10 h.		Dauer 10 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1,0	4,6	70,78	4,7	72,30	5,5	78,57	4,6	59,74	70,35
0,1	5,5	84,61	6,0	93,31	6,7	95,71	5,5	71,43	86,01
0,05	6,3	96,92	6,3	96,92	6,8	97,14	6,5	84,41	93,85
0,01	6,4	98,46	6,4	98,46	7,0	100,00	7,0	90,91	96,96
0,001	6,4	98,46	6,5	100,00	7,0	100,00	7,6	98,70	99,29
Kontrollversuch	6,5	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

TABELLE XLI. — Karbolsäure.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 18 h.		Dauer 10 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	0	0	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1,0	2,0	30,77	2,3	35,38	3,0	42,86	2,6	33,77	35,69
0,1	6,0	92,30	5,9	90,77	5,6	92,89	6,7	87,01	90,74
0,05	6,0	92,30	6,0	92,30	5,7	95,71	7,0	90,90	92,80
0,01	6,5	100,00	6,3	96,92	7,0	100,00	7,5	97,40	98,58
0,001	6,5	100,00	6,3	96,92	7,0	100,00	7,5	97,40	98,58
Kontrollversuch	6,5	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

TABELLE XLII. — Saccharinum solubile.

KONZENTRATION %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 14 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h		Dauer 16 h.		Mittel %
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
2,0	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1,0	0,8	17,39	1,3	16,25	1,0	18,18	0,8	13,33	16,29
0,5	1,1	23,91	2,8	35,00	1,7	30,90	1,8	30,00	29,95
0,1	3,0	66,21	6,0	75,00	4,0	72,73	4,1	68,33	70,32
0,05	—	—	6,7	83,75	4,5	81,82	4,8	80,00	81,86
0,01	—	—	7,5	93,75	5,2	94,54	5,6	93,33	93,87
0,001	—	—	7,8	97,50	5,4	98,18	5,8	96,66	97,45
Kontrollversuch	4,6	100,00	8,0	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Wenn wir die Durchschnittszahlen der angeführten 6 Tabellen noch einmal mit einander vergleichen, so erhalten wir folgende Zusammenstellung.

TABELLE XLIII. — Vergleichende Tabelle.

SUBSTANZ	2 %	1 %	0,1 %	0,05 %	0,01 %	0,001 %
Urethan	100,00	99,55	99,67	99,67	99,67	99,67
Antipyrin	67,98	85,24	96,61	98,87	100,00	100,00
Chloralhydrat	67,78	81,04	96,01	97,94	99,55	100,00
Urotropin	0	70,35	86,01	93,85	96,96	99,29
Karbolsäure	Spur	35,69	90,74	92,80	98,58	98,58
Sacchar. solub.	Spur	16,29	70,32	81,86	93,87	87,45

In Worten ausgedrückt haben die Versuche also folgende Ergebnisse zu Tage gefördert : *Das Urethan übt in den angewandten Konzentrationen keinen Einfluss auf die künstliche Magenverdauung aus, Antipyrin, Chloralhydrat, Urotropin und Karbolsäure hemmen dieselbe nur bei hoher Konzentration, während Saccharin schon in einer Konzentration von 0,001 % deutlich verdauungsverzögernd wirkt.*

Es sei erwähnt, dass die Wirkung des Urotropins nicht von diesem selbst, sondern sehr wahrscheinlich von dem als Zersetzungsprodukt entstehenden Formaldehyd abhängt, welches, wie NICOLAIER (1) angiebt, sehr leicht bei Bruttemperatur besonders bei Gegenwart von Säuren aus dem Urotropin abgespalten wird.

D. EINIGE GENUSSMITTEL.

In Gegensatz zu der überwiegenden Anzahl der bisher untersuchten Substanzen, welche man gewöhnlich bei nüchternem Magen in geringen Mengen zu sich nimmt, werden die Genussmittel oft nach reichlicher Mahlzeit und in beträchtlicher Quantität aufgenommen Um so mehr hat

(1) NICOLAIER : Zeitschrift der klinische Medicin, Bd. 38, 1899.

die Untersuchung derselben in der angegebenen Richtung eine hohe praktische Bedeutung. Ich habe die Versuche mit folgenden Substanzen angestellt.

1. Zuckerarten.

Abgesehen von der Arbeit OGATA's (1), welcher an einem Magenfistelhunde den Einfluss der verschiedenen Genussmittel auf die Magenverdauung studierte, sind diesbezügliche Untersuchungen, so weit mir bekannt, nur noch von MUGDAN (2) ausgeführt worden. Er fand, dass Rohrzucker, Traubenzucker oder Milchzucker erst bei 20 °/o die künstliche Pepsinverdauung verzögern. Die Ergebnisse meiner eigenen Versuche sind in folgende Tabelle enthalten :

TABELLE XLIV. — Rohrzucker.

KONZENTRATION in °/o	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h		Mittel
	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	°/o
30,0	?	?	?	?	?	?	?
20,0	2,3	50,00	2,7	49,10	3,0	50,00	49,90
10,0	3,1	67,39	3,6	65,49	4,0	66,66	66,51
5,0	4,0	86,95	4,6	83,64	4,9	81,66	84,08
3,0	4,1	89,13	4,9	89,10	5,1	85,00	87,74
1,0	4,4	95,65	5,2	94,54	5,5	91,66	93,95
0,5	4,5	97,82	5,3	96,36	5,6	93,33	95,84
0,2	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
0,1	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

TABELLE XLV. — Milchzucker.

KONZENTRATION in °/o	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	°/o
5,0	4,0	86,95	4,6	83,64	4,9	81,66	84,08
3,0	4,1	89,13	5,0	90,91	5,3	88,33	89,46
1,0	4,4	95,65	5,3	96,36	5,7	95,00	95,67
0,5	4,5	97,82	5,4	98,18	5,7	95,00	97,00
0,2	4,6	100,00	5,4	98,18	5,9	98,33	98,84
0,1	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Der Rohrzucker wirkt schon bei 0,5 hemmend. Das Verdauungsvermögen der Pepsinsalzsäure wird bei einem Zuckergehalt von 20 °/o auf

(1) OGATA : Archiv f. Hygiene. Bd. 3, S. 204, 1885.

(2) MUGDAN : Berliner klin. Wochenschr., Bd. 28, S. 788, 1891.

die Hälfte heruntergedrückt. Der Milchzucker scheint sich ähnlich zu verhalten.

2. Alkohol und alkoholische Getränke.

Die Frage, wie der Alkohol und die alkoholischen Getränke unsere Magenverdauung beeinflussen, ist eine der am häufigsten studierten Fragen; allein die Resultate der Versuche und die Meinungen der Autoren gehen noch sehr weit aus einander, selbst wenn man von den an Tieren oder Menschen gewonnenen Ergebnissen, die ja von verschiedenen Momenten mannigfaltig beeinflusst sein können, absieht und nur die Befunde der *künstlichen* Verdauung unter Alkoholzusatz berücksichtigt.

Buchheim sagt in seinem bekannten Lehrbuch der Arzneimittellehre (1): « Bei künstlichen Verdauungsversuchen wird durch einen geringen Zusatz von Weingeist die Bildung des Peptons nicht verzögert. » Petit (2) fand, dass die künstliche Magenverdauung bei 20 % Alkoholgehalt abgeschwächt wird, dass jedoch wieder die volle Wirkung des Pepsins eintritt, sobald der Gehalt an Alkohol auf 5 % herabgesetzt wird. Fleischer (3) fand, dass ein Zusatz von 1-3 % Alkohol die Eiweissverdauung nicht beeinträchtigt, und erst von 5 % an eine Verlangsamung und bei 14 % eine vollständige Aufhebung derselben eintritt. Er konstatierte ferner, dass Erlanger Bier von ungefähr 3-4 % Alkoholgehalt, sowie mittelstarke Weine die Verdauung gleichfalls ungünstig beeinflussen. Er nahm also hier nicht den Alkohol, sondern andere in diesen Getränken enthaltene Stoffe, z. B. die Gerbsäure, als hemmende Faktoren an.

Buchner (4) der die Einwirkung von reinem Alkohol, sowie Bier und Wein auf die natürliche Magenverdauung einem eingehenden Studium unterworfen hat, stellte auch eine Reihe künstlicher Verdauungsversuche an. Aus seiner Arbeit geht hervor, dass Alkohol, als solcher der Verdauungsflüssigkeit zugesetzt, bis zu 5 % keinen Einfluss auf die künstliche Verdauung hat, die Hemmung aber plötzlich eintritt, wenn man den Alkoholzusatz auf 10 % steigert und ferner, dass bei 20 % und darüber sogar eine vollkommene Hemmung der Verdauung hervorgerufen wird. Bier von ungefähr 3 % Alkoholgehalt, welcher einen Einfluss auf die Verdauungsvorgänge nicht erwarten lässt, hebt jedoch nach diesem

(1) Buchheim : Lehrbuch d. Arzneimittellehre, III. Aufl., S. 537, Leipzig, 1878.

(2) Petit : Journal de thérapeutique, 1880, zitiert nach Klikowickz, l, c., S. 377.

(3) R. Fleischer : Jahresbericht d. Gesellschaft f. Natur- und Heilkunde in Dresden, 1881, S. 77, zitiert nach Schmidt's Jahrbücher, Bd. 192, S. 83.

(4) W. Buchner : Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 29, S. 537, 1881.

Autor die Verdauung vollkommen auf und wirkt, mit Wasser verdünnt, verzögernd auf dieselbe ein. Diese Erscheinung wird dem Salzgehalt des Bieres zugeschrieben. Von den Weinen hat der Rot- und Süsswein ebenfalls einen stark hemmenden Einfluss auf die künstliche Verdauung, ja verhindert in unverdünntem Zustande dieselbe sogar vollkommen. Nur der Weisswein zeigt eine schwächere Wirkung.

Klikowicz konstatierte bei einem Alkoholgehal von 5 % in der Mehrzahl der Versuche eine kleine Zunahme, bei 10 % eine starke Hemmung und von 15 % an sogar eine vollständige Verhinderung der Peptonbildung. Auf Grund seiner Versuche gelangte Ferranini (l. c.) zu dem Schlusse, dass Methyl-und Aethylalkohol die künstliche Eiweisverdauung nur wenig verlangsamen, während die höheren Homologen, z. B. Amylalkohol, sie vollkommen hintanhalten, und ferner dass Weisswein und Bier die Verdauung nicht merklich stören, wohl aber gewöhnlicher Rotwein eine solche Beeinflussung ausübt.

Ich habe zunächst Versuche mit reinem Alkohol in verschiedenen Konzentrationen angestellt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

TABELLE LXVI. — Alkohol.

ALKOHOLGEHALT in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
30,0	0,8 ?	17,40 ?	1,0 ?	18,18 ?	1,5 ?	25,00 ?	20,20 ?
25,0	1,5 ?	32,60 ?	2,0 ?	36,36 ?	2,0 ?	33,33 ?	34,10 ?
20,0	2,5	54,35	2,8	50,10	3.2	53,33	52,59
15,0	2,8	60,87	3,5	63,63	4,5	75,00	66,50
10,0	4,0	87,00	4,6	83,64	5,4	90,00	86,88
5,0	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
1,0	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
0,5	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
0,25	4,6	100,00	5,5	100.00	6,0	100,00	100,00
0,1	4.6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Die erste Wirkung des Alkohols beginnt, vollständig übereinstimmend mit den Angaben von Petit und Buchner bei einer Konzentration von 10 %. Bis zu 5 % bleibt der Alkohol in jeder Richtung ohne Einfluss auf die künstliche Verdauung. Bei 25 % und darüber waren die Ränder des unverdauten Eiweisszylinders in den Glasröhrchen nicht so regelmässig wie sonst, der Röhrcheninhalt zeigte vielmehr eine Längenabnahme von wenigen mm., eine Erscheinung, welche wenigstens teilweise auf eine Schrumpfung des Eiweisses zurückzuführen ist. Die Verdauung dürfte daher bei dieser Konzentration nur eine ganz minimale sein.



Die Versuche, welche alsdann mit alkoholischen Getränken unternommen wurden, und unter diesen zuerst mit « Asahi Lagerbeer » von ungefähr 4 % Alkoholgehalt, gaben folgende Resultate:

TABELLE XLVII. — Asahi-Beer.

BIERGEHALT in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 10 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
95,0	1,0	21,74	1,2	21,82	1,2	20,00	21,19
75,0	1,6	34,80	1,9	34,54	2,0	33,33	34,22
50,9	3,2	69,56	3,4	61,81	4,0	66,66	66,01
10,0	4,5	97,82	5,0	90,91	5,3	88,33	92,35
2,5	4,6	100,00	5,3	96,36	5,7	95,00	97,12
0,5	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	4,6	100,00	5.5	100,00	6,0	100,00	100,00

Versuche mit Rotwein aus der Provinz Koshu von ungefähr 9 % Alkoholgehalt zeigten folgendes Ergebnis:

TABELLE XLVIII. — Koshuer Rotwein.

ROTWEINGEHALT in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
95,0	1,0	21,74	1,2	21,82	1.0	16,66	20,07
75,0	1,5	32,60	1,3	23,64	1,5	25,00	27,08
50,0	3,2	69,56	3,9	65,45	4,0	66,66	67,22
10,0	4,0	86,95	5,1	92,73	5,7	95,00	91,56
2,5	4,5	97,82	5,3	96,36	5,9	98,33	97,50
0,5	4,5	97,82	5,4	98,18	5,9	98,33	98,14
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Versuche mit Sake, ein aus Reis hergesteltes Getränk, welches bei den Japanern besonders beliebt ist, von ungefähr 14 % Alkoholgehalt, gaben Resultate, welche aus folgender Tabelle entnommen werden können.

TABELLE XLIX. — Sake.

SAKEGEHALT in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
95.0	1,0	21,74	0,7	12,73	1,0	16,66	17,04
75,0	2,3	50,00	2,0	36,36	2,5	41,66	42,67
50,0	3,0	65,21	3,5	63,63	4,0	66,66	65,16
10,0	4,0	86,95	4,7	85,45	5,5	91,66	88,02
2,5	4,5	97,82	5,4	98,18	5,6	93,33	96,44
0,5	4,6	100,00	5,4	98,18	5.9	98,33	98,83
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Vergleicht man nunmehr die Durchschnittszahlen der drei letzten Tabellen mit einander, so erhalten wir folgende Zusamenstellung :

TABELLE L. — Vergleichende Tabelle.

ART DER GETRÄNKE	95 %	75 %	50 %	10 %	2,5 %	0,5 %
Asahi-Bier	21,19	34,22	66,01	92,35	97,12	100,00
Koshuer Rotwein	20,07	27,08	67,22	91,56	97,50	98,14
Sake	17,04	42,67	65,16	89,02	96,44	98,83

Man sieht, übereinstimmend mit den früheren Angaben, dass die Wirkung der alkoholischen Getränke weit stärker ist, als es ihrem Alkoholgehalt entsprechen würde, und dass die Grösse der verdauungshemmenden Wirkung demselben keineswegs proportional ist. Aus diesen Tatsachen lässt sich die Folgerung ziehen, dass diese Wirkung auf andere Bestandteile der alkoholischen Getränke zurückzuführen ist. Beim Rotwein nahm man früher die Gegenwart von Tannin als Ursache an, welches das Pepsin ausfällen und so ausser Tätigkeit setzen sollte. Doch widersetzt sich BUCHNER, auf Grund der Untersuchungen von LEWIN (1), der weder das Ausfallen des Pepsins noch eine Verhinderung der Peptonbildung durch Tannin konstatieren konnte, einer solchen Annahme und schreibt die genannte Erscheinung den Bouquetstoffen der Weine zu. Da Sake gerbstoffrei ist und doch ebenso stark hemmend wirkt, wie der Rotwein, so erscheint sich die Meinung von BUCHNER hier als zutreffend zu erweisen.

Bemerkenswert ist noch, dass Bier von ganz geringem Alkoholgehalt auch bei einem Zusatz von 50 % (ungefähr 2 % Alkohol entsprechend) mehr hemmend wirkt als 15 % Alkohol. Die Frage, ob dieser Einfluss auf den Salzgehalt oder aber, wie SIMANOWSKY (2) glaubt, auf Malzbestandteile des Bieres bezogen werden darf, habe ich vorläufig unberührt gelassen. Dass die Extraktivstoffe des Bieres die Verdauung in hohem Masse beeinträchtigen, hat OGATA (3) auch bei seinem Fistelhunde konstatieren können, wenn er sagt : « die Bierwirkung (die verdauungsstörende) entsteht durch Summation des Einflusses der Alkohole und der Extractivstoffe und zwar kommt diesen beiden Substanzen je ungefähr die Hälfte der Gesammtwirkung zu ».

(1) LEWIN : Virchow's Archiv. Bd. 81, S. 81, 1880.

(2) SIMANOWSKY : Archiv. f. Hygiene, Bd. 4, S. 1, 1886.

(3) OGATA : ebenda, Bd. 3, S. 210, 1885.

3. Koffein und koffeinhaltige Getränke.

Obwohl ein schädlicher Einfluss des Kaffes und Tees auf die Magenverdauung von einigen Autoren (z. B. Ferranini l. c.) berichtet wurde, fehlt meines Wissens eine genaue Angabe, in welchem Grade das in diesen Getränken enthaltene *Koffein* eine etwaige Wirksamkeit enfaltet. Meine Versuche zeigten folgendes Ergebnis,

TABELLE LI. — Koffeïn.

KOFFEÏNGEHALT in °/o	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 16 h.		Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	°/o
4,0	9,0	138,46	6,7	145,65	8,2	149,09	8,7	145,00	144,55
3,0	8,4	129,23	6,1	132,61	7,6	138,18	8,2	135,66	134,71
2,0	8 0	123,08	5,8	126,09	7,1	129,09	7,8	130,00	127,07
1.0	7,8	120,00	5.3	115,21	6,7	121,82	7,1	118,33	118,84
0,1	6,8	104,61	4,8	104,35	5,7	103,64	6,5	108,33	105,23
0,05	6,6	101,54	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,38
6,01	6,5	100,00	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
0,001	6,5	106,00	4,6	100,00	5,5	100,00	6.0	100,00	100,00
Kontrollversuch	6,5	100,00	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Aus diese Tabelle geht unzweideutig hervor, das Koffein auf die künstlichen Verdauungsvorgänge einen günstigen Einfluss ausübt, welcher der Zunahme der Konzentration an wirksamer Substanz parallel geht. Diese Wirkung beträgt bei 4 °/o Koffeingehalt nicht weniger als über 40 °/o. Auf Grund dieser Tatsachen schien die Vermutung gerechtfertigt, dass auch die koffeinhaltigen Getränke die Pepsinverdauung in günstigem Sinne beeinflussen würden. Meine in dieser Richtung angestellten Versuche, welche mit dem heissen Aufguss frischgemahlener Kaffebohnen, beziehungsweise brauner und grüner Teeblätter (im Verhältnis von 25,0 : 100,0) vorgenommen wurden, hatten aber gerade ein entgegengesetztes Ergebnis:

TABELLE LII. — Kaffeinfus (25,0 : 100,0).

GEHALT AN INFUS des KAFFES	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 19 h.		Dauer 22 h.		Dauer 20 h.		Mittel
	mm.	°/o	mm.	°/o	mm.	°/o	°/o
1/2	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1/4	4,1	58,57	5,5	61,11	4,0	50,00	56,56
1/40	6,3	90,00	8,5	94,44	7.7	96,25	93,56
1/80	6,5	92,86	8,6	95,55	7.7	96,25	94,89
1/400	6,8	97,14	9.0	100,00	8,0	100,00	99,05
1/4000	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,08	160,C0

TABELLE LIII. — Infus des grünen Tees.

GEHALT AN INFUS des GRÜNEN TEES	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/2	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1/4	3,5	50,00	3,0	53,57	3,7	48,68	3,3	46,48	49,78
1/40	6,5	92,86	5,0	89,28	6,8	89,47	6,6	92,95	91,14
1/80	6,7	95,71	5,1	91,07	7,1	93,24	6,6	92,95	93,24
1/400	7,0	100,00	5,1	91,07	7,5	98,68	7,0	98,59	97,09
1/4000	7,0	100,00	5,2	92,86	7,6	100,00	7,0	98,59	97,86
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

TABELLE LIV. — Infus des braunen Tees.

GEHALT AN INFUS des BRAUNEN TEES	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/2	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1/4	4,0	57,14	3,0	53,47	4,0	52,63	3,5	49,30	53,16
1/40	6,5	92,86	5,1	91,07	6,6	86,84	6,5	91,55	90,58
1/80	7,0	100,00	5,1	91,07	6,8	89,47	6,9	97,18	94,43
1/400	7,0	100,00	5,3	94,62	7,2	94,74	7,0	98,59	96,99
1/4000	7,0	100,00	5,5	98,21	7,5	98,68	7,0	98,59	98,85
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

Alle drei Infuse hemmen also schon in sehr grosser Verdünnung deutlich die Verdauung. Da das Koffein — wie wir gesehen haben — einen günstigen Einfluss auf die fermentativen Vorgänge des Magensaftes ausübt, so müssen andere Bestandteile dieser Getränken, vielleicht die Gerbsäure, die Schuld an der hemmenden Wirkung tragen

III. Schlussbetrachtungen.

Obwohl die Zahl der von mir untersuchten Substanzen eine nicht zu grosse ist und es deshalb schwierig erscheint, aus den hier vorgenommenen Versuchen irgend welche Schlüsse allgemeiner Natur zu ziehen, so glaube ich doch, dass sich aus den obigen Angaben einige interessante Tatsachen entwickeln lassen.

Sie können kurz in folgenden Sätzen zusammengefasst werden.

I. — *Die neutralen Salze der anorganischen Basen hemmen in allen Konzentrationen die Verdauung*, und zwar nimmt diese Wirkung mit der Konzentration zu. Die *einzige Ausnahme* von dieser Regel bilden die *Azetate*, welche in ganz grosser Verdünnung die Verdauungsvorgänge in geringem Grade *günstig* zu beeinflussen vermögen.



II. — Die Wirkungsgrösse der Salze hängt nicht von der Natur der Basen, sondern ausschliesslich von der Beschaffenhaft der Säuren ab.

Unter den anorganischen Säuren nimmt die Borsäure eine besondere Stellung ein. Ihr Salz entfaltet nämlich in schwachen Konzentrationen nur eine unbedeutende Wirkung in schädlichem Sinne, übt jedoch von einer gewissen Konzentration an plötzlich einen sehr starken nachteiligen Einfluss aus, so dass es in seiner Wirksamkeit alle anderen Salze weit übertrifft. Nächst dem borsauren Salze üben die Sulfate in allen Konzentrationen den grössten schädigenden Einfluss auf die künstliche Verdauung aus. Ihnen folgen die Chlorate, Jodide und Nitrate, endlich die Bromide und zuletzt die Chloride, welche die schwächste schädigende Wirkung besitzen.

Die Salze der organischen Säuren verhalten sich wie das borsaure Salz, das heisst, sie wirken bei schwächeren Konzentrationen sehr wenig hemmend, (die Azetate sogar etwas befördernd) in ihren hochkonzentrierten Lösungen jedoch stark hindernd auf die Verdauung ein. Unter den von mir untersuchten Substanzen hat das Salizylat den grössten Einfluss, dann folgt das Benzoat, und als letzte in der Reihe kommen die Azetate.

III. — Die Art und Intensität der Wirkung der Alkaloidsalze werden einerseits von der Beschaffenheit des Alkaloids selbst, andererseits von der Natur der bei der Salzbildung beteiligten Säuren bedingt.

Vergleichen wir nämlich die Chloride dreier verschiedener Alkaloide in ihrer Wirkung, so sehen wir, dass das Kokaïn- und Chininsalz die Verdauungsvorgänge stark beeinträchtigen, das Morphinhydrochlorid sie jedoch deutlich beschleunigt.

Unter den Säuren scheint auch hier die Schwefelsäure stärker als andere Säuren zu wirken; denn wir sehen, dass die Sulfate des Morphins und auch des Chinins die Verdauung weit stärker hemmen, als die Chloride der betreffenden Alkaloide.

Ausser diesen drei angeführten Hauptergebnissen seien noch folgende Einzelheiten hervorgehoben.

IV. — Unter den von mir untersuchten 47 Substanzen wirken nur das salzsaure Morphin und das Koffein günstig auf die Verdauung ein. Dieser Einfluss tritt desto stärker zu Tage, je höher ihre Konzentration ist. Die Alkaliazetate beschleunigen zwar auch die Verdauungsvorgänge, aber nur in schwächsten Konzentrationen, in höheren haben sie einen deutlich hemmenden Einfluss.

Alle anderen Stoffe beeinträchtigen mehr oder minder die künstliche Verdauung..

V. — Der Alkohol wirkt erst bei einer Konzentration von 10 % ungünstig, bis zu 5 % fehlt ihm jeder Einfluss auf die Verdauungsvorgänge.

VI. — Die hemmende Wirkung der alkoholischen Getränke hängt nicht hauptsächlich von ihrem Gehalt an Alkohol, sondern allein von anderen Bestandteilen derselben ab. Das Bier z. B. wirkt bei einer Konzentration von 95 % in hohem Grade ungünstig auf die Verdauung ein; der Alkoholgehalt beträgt aber dabei noch nicht ganz 4 %, muss also an für sich noch gänzlich unschädlich sein. Dasselbe Verhalten zeigen auch Wein und Sake.

VII. — Kaffe und Tee bieten ganz analoge Verhältnisse dar, ihr Koffeingehalt spielt bei ihrer Wirkung keine merkbare Rolle.

VIII. — Die Zuckerarten üben schon bei einer Konzentration von 0,5 % eine hemmende Wirkung auf die Verdauungsvorgänge aus.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA SPERIMENTALE E DI MATERIA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÁ DI PADOVA (DIRETTO DAL PROF. PIO MARFORI).

Ricerche intorno all'azione di alcune sostanze diuretiche sulla sintesi dell'acido ippurico.

Dr GIUSEPPE ASTOLFONI,
Aiuto.

Lo studio del meccanismo d'azione dei diuretici fu oggetto di numerose ricerche; i vari autori presero in considerazione i diversi fattori che possono influire sulla secrezione urinaria, ricercando in modo speciale l'azione esercitata dalle sostanze diuretiche sull'attività secernente dell'epitelio renale, sulle condizioni locali circolatorie e sulle modificazioni della pressione sanguigna. Non ostante però la grande varietà dei metodi d'esperimento che ne conseguì, restano ancora molte incertezze, dovute principalmente al fatto che spesso nelle ricerche le condizioni dell'animale si allontanano troppo dalla norma.

Da questi studi risulta in primo luogo che i diuretici hanno la proprietà di modificare la composizione dell'urina, colla differenza che, mentre i corpi xantinici favoriscono principalmente l'eliminazione delle sostanze azotate [SCHROEDER (1), ANTEN (2)] e specie dell'urea e dell'acido urico, i diuretici salini sembrano sopra tutto provocare, assieme ad una eliminazione d'acqua, una maggior secrezione dei sali (ANTEN).

Per quanto riguarda l'influenza esercitata da queste sostanze sulle condizioni circolatorie, sia locali che generali, se gli AA sono d'accordo nell'ammettere che la pressione sanguigna è profondamente modificata, è ancora incerto quale importanza abbiano questi fenomeni per spiegare l'azione diuretica.



Cosí CAVAZZANI e REBUSTELLO (3) studiando l'azione dell'urea sugli organi sottoposti a circolazioni artificiali, dimostrarono una specie d'antagonismo tra l'influenza da essa esercitata localmente sulle pareti di vasi e la sua azione sui centri vasomotori. Il MUNK, pure con circolazioni artificiali, ma tenendo calcolo anche del liquido che in queste condizioni scola dall'uretere, osservò che molte sostanze diuretiehe dilatano i vasi (sali di sodio, potassio, caffeina, zuccheri, glicerina) riconoscendo però che questo fatto non basterebbe per spiegare l'enorme diuresi ottenuta.

Il CURCI (5) dimostró che i sali di potassio provocano un aumento della pressione sanguigna anche se il midollo allungato è paralizzato col curaro; ROSENBERG (6) arrivò a risultati analoghi con piccole dosi dei sali di potassio, mentre osservò un'enorme caduta della pressione per azione di dosi elevate e crede che questi fenomeni debbano essere messi in relazione con una speciale influenza del metalloide sul nervo vago. In una precedente publicazione (7) io potei dimostrare con circolazioni artificiali attraverso gli organi isolati, che i sali di potassio provocano un restringimento sia dei vasi muscolocutanei, che dei viscerali (rene).

ALBANESE (8) coll'oncometro osservò che non esiste un rapporto diretto tra l'azione diuretica (del curaro e caffeina) ed i fatti circolatori, e STARLING (9), avendo notato che il rene aumenta di volume, crede di poter affermare che la caffeina agisce solamente provocando una dilatazione vasale.

Intimamente legato alla ricerca delle variazioni della pressione sanguigna è lo studio dell'influenza esercitata dal sistema nervoso sullo svolgersi dell'azione diuretica. SCHROEDER a questo scopo distrusse i nervi dell'ilo del rene di coniglio oppure assieme alla sostanza diuretica somministrò il clorali o la paraldeide, concludendo che i derivati xantinici agiscono eccitando direttamente il rene, anzi che i centri vasomotori possono esercitare alcune volte un'azione inibitrice.

Ad analoghi risultati venne il LANGGAARD (10), ma contro tale ipotesi sorsero molte opposizioni specie da parte di COPPOLA, MUNK, CERVELLO e LO MONACO. Il COPPOLA (11) infatti osservò che la caffeina non modifica in modo apprezzabile l'eccitabilità dei centri vasomotori, ma esercita invece una spiccata azione sul sistema nervoso periferico.

CERVELLO e LO MONACO (12), adoperando il curaro o piccole dosi di paraldeide in modo che in centri vasomotori restino liberi e si abbia solo risoluzione muscolare, videro che permane l'azione diuretica, mentre scompare negli animali cloroformizzati con centro vasomotore cioè, parallizzato.

Per riconoscere se l'epitelio renale è direttamente influenzato dalle varie sostanze diuretiche servirono anche le ricerche anatomiche e le esperienze cliniche. BALDI (13) e ACH (14) esaminando i reni prima e dopo la somministrazione di alcuni diuretici, non riscontrarono lesione. HELLIN e SPIRO (15) cercarono con varie sostanze di provocare vaste alterazioni anatomiche nei reni di alcuni animali e somministrando poi la caffeina poterono ottenere lo stesso gli effetti diuretici, arrivando perció alla conclusione che l'epitelio dei canalicoli contorti, in questo caso profondamente alterato, non è influenzato dalla caffeina.

MASSALONGO e SILVESTRI (16) basandosi sui risultati clinici credettero poter affermare che la diuretina esercita un'azione eccitante sull'epitelio renale, ed analogamente concluse il BRACKENRIDGE (17) avendo osservato che la caffeina rimane inattiva nel primo stadio della nefrite desquamativa.

Per evitare tutte le cause di errore che possono derivare dalle complicate manualità dei vari metodi di esperimento, ho cercato di portare un contributo al meccanismo d'azione dei diuretici, studiando la loro influenza sulle cellule dell'epitelio renale basandomi sul fatto che per la loro attività biologica avviene la sintesi dell'acido ippurico.

Era presumibile che le sostanze capaci di eccitare tale epitelio dessero anche un aumento dell'acido ippurico, e che per la somministrazione di sostanze paralizzanti diminuisse la secrezione di questo acido. Ora se insieme all'aumento dell'acido ippurico per influenza di una determinata sostanza, si ottiene anche un'aumento della diuresi, è logico concludere che l'azione diuretica è dovuta ad un aumentata attività delle cellule, cioè ad un eccitazione dell'epitelio renale; e viceversa se la quantità dell'acido ippurico diminuisce, mentre si ha una copiosa eliminazione di urina, ciò può dipendere solo dal fatto che la proprietà assorbente dei canalicoli renali è paralizzata.

Già da molti anni fu osservato [SCHMIEDEBERG e BUNGE (18)] che facendo circolare attraverso ai reni estirpati di fresco del sangue contenente acido benzoico e glicocolla si ottiene acido ippurico,

$$C_7H_5O.OH + \begin{matrix} CH_2NH_2 \\ | \\ CO\,OH \end{matrix} = \begin{matrix} CH_2NH.C_7H_5O \\ | \\ CO.OH \end{matrix} + H_2O$$

mentre la sintesi non avviene mescolando le due sostanze alla poltiglia renale; e JAARSVELD e STOKVIS (10) videro che somministrando all'uomo acido benzoico aumenta la quantità dell'acido ippurico contenuto nell'urina.

Di recente BASHFORD e CRAMER (20) sottoposero la poltiglia renale

assieme a benzoato di soda e glicocolla ad una pressione di 10—15 atmosfere e videro formarsi acido ippurico forse per influenza del fenomeno fisico meccanico della compressione, ed ABELOUS e RIBAUT (21) con eleganti ricerche poterono dimostrare che la sintesi dell'acido ippurico non avviene per influenza vitale delle cellule renali, ma perchè in esse è contenuto un fermento solubile. A questo scopo operarono con polpa renale di cavallo o di porco macerata in una soluzione di floruro sodico al 2 % per uccidere la vita cellulare, a cui aggiunsero glicocolla ed alcool benzilico che, ossidandosi per dare acido benzoico, libera una certa quantità di energia che può essere utilizzata per formare l'acido ippurico. È stato osservato inoltre che questa sintesi non avviene se il rene è avvelenato con CO e con chinina [HOFFMANN, (22) ARAKI (23)].

I metodi consigliati per la ricerca quantitativa dell'acido ippurico sono piuttosto numerosi. Il metodo più vecchio è quello di SCHMIEDEBERG e BUNGE che consiste principalmente in ripetute estrazioni fatte prima con alcool e poi dal residuo alcoolico con etere acetico. Tutti gli altri si possono considerare come modificazioni di questo.

Sul metodo d'analisi consigliato dol BLUMENTHAL (24) non mi fermai in considerazione delle acerbe critiche ad esso fatte dal SOETBEER (25).

Cercai invece di controllare con alcune esperienze preliminari quelli di WÖLCHER (1), di SCHMIEDEBERG e BUNGE e di REM-PICCI (26).

G. REM-PICCI in un recente lavoro riuscì a semplificare notevolmente il metodo SCHMIEDEBERG e BUNGE sopprimendo tutta la prima parte ed agendo invece direttamente sull'urina depauperata dalle sostanze precipitabili dai sali di bario.

200 c.c. di urina si trattano a caldo con una soluzione di cloruro di bario ed idrossido di bario [5 % di $BaCl_2$ satura di Ba (OH_2)] fin che non si abbia più precipitato. In tal modo si libera l'urina dai solfati, fosfati, urati, ecc.

(1) Questo autore consiglia di concentrare ad un terzo una determinata quantità di urina, di aggiungervi 4 gr. di fosfato sodico, ed evaporare fino a consistenza di sciroppo. A questo residuo si unisce del gesso bruciato e si riscalda la massa finchè sia possibile ridurla in polvere. Si procede poi l'estrazione in apparecchio di SOXHLET prima con etere di petrolio per sciogliere l'acido benzoico i grassi ed il fenolo, e poi con etere anidro che asporta l'acido ippurico senza sciogliere l'urea od altro.

Dal residuo etereo sciolto in acqua si fa cristallizzare l'acido ippurico e lo si pesa. Il SIRECI (27) cercò di sostituire alla pesata la misurazione dell'acidità con soluzione decinormale di soda.



Dopo qualche minuto si filtra, si lava il precipitato con poca acqua calda. Se il filtrato contiene albumina si concentra, poi si acidifica con acido cloridrico, si tratta con alcool forte a caldo e si filtra. Il liquido rimanente si libera dall' alcool a bagnomaria. Tanto in un caso che nell'altro si acidifica con acido cloridrico (non con acido solforico per evitare la precipitazione del solfato baritico) avendo cura di non eccedere nell'acidificazione, perchè l'etere acetico potrebbe decomporsi in cloruro d'etile ed acido acetico.

L'acido ippurico, che mediante la soluzione baritica si era trasformato in ippurato di bario, torna allo stato libero e può essere direttamente estratto coll'etere acetico. L'estrazione deve essere molto accurata e ripetuta almeno sette volte; per diminuire la solubilità dell'etere acetico è bene saturare prima a freddo il liquido con cloruro di sodio.

I soluti eterei riuniti assieme si lavano ripetutamente con acqua. L'etere acetico si distilla. Il residuo secco si lava a caldo, con ligroino od etere di petrolio quindi, sciolto a caldo in acqua e filtrato con carbone animale, si fa cristallizzare e si pesa su capsula tarata.

Cane bassotto : kgr. 6,500.

25-5-1903. Urina c.c. 220.

A) c c. 110 trattati col metodo di WÖLCHER.
Acido ippurico gr. 0,0236.

B) c.c. 110 trattati col metodo di REM-PICCI.
Acido ippurico gr, 0,0479.

6-6-1903. Urina c.c. 340.

A) c.c. 170 trattati col metodo di WÖLCHER.
Acido ippurico gr. 0,0205.

B) c c. 170 trattati col metodo di REM-PICCI.
Acido ippurico gr. 0,0567.

15-6-1903. Urina c.c. 320.

A) c.c. 160 trattati col metodo di SCHMIEDEBERG e BUNGE.
Acido ippurico gr. 0,0452.

B) c.c. 160 trattati col metodo di REM-PICCI.
Acido ippurico gr. 0,0523.

Da queste esperienze preliminari risulta provata in modo sicuro la superiorità del metodo di REM-PICCI per la determinazione dell'acido ippurico nell'urina Col metodo di SCHMIEDEBERG e BUNGE la quantità di acido ippurico ritrovata è di poco inferiore, si deve può tener presente che le manipolazioni a cui si assoggetta l'urina in questo caso sono molto lunghe e complesse : considerazione questa che deve spingere senz'altro ad usare il metodo REM-PICCI per risparmio di tempo e maggior sicurezza di evitare perdite che possono in alcuni casi essere abbastanza notevoli. Inferiore a tutti si addimostrò il metodo del WÖLCHER certamente per il fatto che l'acido ippurico è poco solubile nell'etere etilico anche alla temperatura d'ebullizione. Risulta anche da queste esperienze che il cane,

sottoposto ad una dieta costante di pane, acqua distillata, e cloruro di sodio, elimina quotidianamente quantità presso a poco uguali di acido ippurico.

Le mie ricerche furono fatte sui cani, sui conigli, e sull'uomo. In ogni caso cercai che la dieta ed il tenore di vita fossero uguali, per evitare la possibili cause d'errore; dosai dapprima l'acido ippurico eliminato in condizioni normali, somministrai poi il benzoato di soda, essendo inutile dare glicocolla che costantemente si trova nell'organismo, ed infine diedi la stessa quantità di benzoato di soda assieme alla sostanza diuretica presa in esame.

Molte esperienze dovetti scartare o perchè l'animale vomitò, o perchè in seguito all'iniezione sottocutanea della forte quantità di benzoato di soda si manifestò un ascesso, o perchè infine l'animale ebbe diarrea, specialmente per la somministrazione del lattosio e del calomelano, per il quale anzi dovetti usare come animale reattivo il coniglio che lo tollera meglio e soffre meno per una lunga permanenza in gabbia.

I cani furono alimentati con 300 gr. di pane, 3 gr. di cloruro di sodio e 500 c.c. di acqua.

I conigli con 200 gr. di carote e 50 gr. di avena.

Per l'uomo mi limitai a conservare una dieta mista relativamente costante, evitando quei cibi che potessero direttamente influire sulla eliminazione dell'acido ippurico (alimenti ricchi di nucleina, zucchero d'uva, forte quantità di sostanze albuminoidi).

Derivati xantinici.

I principali lavori esistenti sull'azione diuretica di queste sostanze furono già riferiti nella prima parte di questa pubblicazione, maggiori dettagli potranno essere trovati nelle recenti monografie del Richet (28), dell'Anten (2) e del Vinci (29). A me basta ricordare che, per quanto riguarda l'azione direttamente esercitata sull'epitelio renale, la vecchia ipotesi del Sobieranski (30), che la caffeina provochi una paralisi degli epitelii dei tuboli renali, è quasi del tutto abbandonata, e gli autori credono invece che gli epitelii riescano eccitati. (Schroeder, Massalongo e Silvestri, Brackenridge, Hellin e Spiro, von Aubel (31), ecc.) pur discordando nell'apprezzare l'importanza di questo fatto.

Esperienza Iª.

A. E., di anni 17.

20-3-1903. Ore 8 prende per via orale gr. 1,5 di benzoato di soda.
» » » gr. 1,5 di benzoato di soda.

21-3-1903. Urine emesse nelle 24 h. susseguenti alla Iª somministrazione c.c. 1550, reazione acida, componenti anormali assenti. Acido ippurico totale gr. **3,092**.
Porzione solubile in ligroino, traccie

25-3-1903. Urine di 24 h. c.c. 1315, reazione acida, componenti anormali assenti. Acido ippurico totale gr. **0,6706**.
Porzione solubile in ligroino, traccie.
La cristallizzazione dell'acido ippurico non venne bene.

1-4-1903. Urine di 24 h. c.c. 1050, reazione de bolmente acida, componenti anormali assenti. Acido ippurico totale gr. **0,4237**.
Porzione solubile in ligroino, traccie.
Il residuo dell'acido ippurico è male cristallizzato e piuttosto colorato.

6-4-1903. Ore 8 gr. 1,5 di benzoato di soda, e gr. 0,1 citrato di caffeina per os.
» 11 » » » » » » » » » »
» 16-17-20, gr. 0,1 citrato di caffeina.

7-4-1903. Urina di 24 h. c.c. 1800, reazione acida, albumina, peptone assenti. Acido ippurico totale gr. **3,6954**.

In questa esperienza la somministrazione di 3 gr. di benzoato di soda fece aumentare la quantità di acido ippurico emessa nelle 24 h. da una media di 0,547 a gr. 3,092. L'aggiunta al benzoato di soda di gr. 0,5 di citrato di caffeina fece crescere ancora la quantità di acido ippurico eliminato portandolo a gr. 3,6954.

Aumento gr. **0,6034**. Si ebbe anche un notevole aumento nell'eliminazione dell'urina.

Esperienza IIª.

Cane femmina, del peso di kgr. 4,500.

25-4-1903. Urina di 24 h. c.c. 300, normale.
Acido ippurico male cristallizato gr. **0,0622**.
Residuo dal ligroino gr. **0,069**.

1-5-1903. Per bocca si danno gr. 2 di benzoato di soda in 2 volte alla distanza di 3 ore.

2-5-1903. Urina di 24 h. c,c. 425, reazione acida, albumina, peptone assenti.
Acido ippurico totale gr. **0,5142**.
Residuo dal ligroino gr. **0,3667**.

7-5-1903. Per os gr. 2 benzoato di soda, in 2 volte alla distanza di 4 ore.

8-5-1903. Urina di 24 h. c.c. 500, normale.
Acido ippurico totale gr. **0,6375**.
Residuo dal ligroino gr. **0,2539**.



15-5-1903. Ore 9 gr. 1 benzoato di soda per os, gr. 0,10 di citrato di caffeina per via ipodermica.

Ore 11-12 gr. 0,10 citrato di caffeina

Ore 15 gr. 1 benzoato di soda per os, gr. 0,10 citrato di caffeina per via ipodermica.

Ore 17 gr. 0,10 citrato di caffeina.

16-5-1903. Urina di 24 h. c.c. 620, normale.

Acido ippurico totale gr. **1,333**.

Residuo dal ligroino gr. **0,375**.

In questa esperienza l'azione diuretica della caffeina si manifestò chiarissima; l'acido ippurico eliminato normalmente nelle 24 h. era di gr. 0,0622; quantità media in seguito alla somministrazione di 2 gr. di benzoato di soda gr. 0,5758.

L'iniezione ipodermica di gr. 0,5 di citrato di caffeina portò la quantità di acido ippurico a gr. 1,330.

Aumento gr. **0,7572.**

Esperienza IIIa.

Cane bracco, peso kgr. 7,300.

15-11-1903. Urina normale di tre giorni c.c. 690. Urina media di 24 h. c.c. 230. Coll'acido ippurico si estrae molta sostanza colorante quasi nulla solubile nel ligroino. Acido ippurico totale gr. **0,1836**.

18-11-1903. Alle ore 11 si dà gr. 1,5 di benzoato di soda per os.

19-11-1903. Urina di 24 h. gr. 222, albumina, peptone assenti. Acido ippurico totale gr **0,2879**.

26-11-1903. Alle ore 9 ed elle 15 si dà gr. 1,5 di benzoato di soda per os e gr. 0,5 di teofillina sodica per via ipodermica, alle ore 18 gr. 0,5 di teofilina sodica.

27-11-1903. Urina 24 h. gr. 287 normale. Acido ippurico totale gr. **0,9063.**

4-12-1903. Alle ore 9 ed alle ore 15 gr. 1,5 di benzoato di soda. Urina di 24 h. c. 216.

5-12-1903. Acido ippurico totale gr. **0,3023**.

La quantità dell'urina eliminata in seguito alla somministrazione della teofillina supera la quantità normale. La media giornaliera dell'acido ippurico eliminato di gr. 0,1836, in seguito alla somministrazione di 3 gr. di benzoato di soda arrivò ad una media di gr. 0,2951, e coll'aggiunta di un grammo e mezzo di teofillina sodica a gr. 0,9063.

Aumento di gr. **0,7112.**

Esperienza IVa.

V. G., di anni 22.

10-12-1903. Urina c.c. 2000 normale. Acido ippurico gr. **0,890**.

15-12-1903. Alle ore 12-14-16 gr. 1 di benzoato sodico per os.

16-12-1903. Urina c.c. 1900, albumina, peptone assenti. Acido ippurico totale gr. **3,5843**.
25-1-1904. 4 cartine ogni 2 ore di teofillina sodica da gr. 0,2 l'una.
3 » » 3 » di benzoato di soda da gr. 1 l'una.
16-1-1904. Urina c.c. 3150. Acido ippurico totale gr. **8,2375**.

In questo caso, in seguito alla somministrazione di gr. 0,8 di teofillina sodica si ebbe un aumento nell'eliminazione dell'acido ippurico di gr. **4,6532**.

La quantità dell'urina aumentò di oltre un litro.

Lattosio.

L'azione dei vari zuccheri sulla diuresi fu molto discussa, in generale si ammette che essa dipenda da un aumento della pressione sanguigna associato ad una vasodilatazione e probabilmente ad un'azione eccitante sull'epitelio renale [Albertoni (32), Gioffredi (3)]; a questi fattori deve essere aggiunta secondo il Vinci anche l'influenza del sistema nervoso sia centrale (il centro dell'innervazione del rene risiederebbe, secondo l'autore, nel midollo cervicale fra la 3° e la 4° vertebra) che periferico. « Ammesso che l'azione eccitante degli zuccheri sulle cellule secretrici renali stia in relazione coll'influenza delle terminazioni nervose che ad esse mettono capo, la dilatazione vasale, osservata dagli autori sugli animali normali potrebbe ritenersi come secondaria e dovuta all'iperfunzione renale » (34).

Esperienza Va.

A. E., di anni 18.
28-2-1903. Gr. 3 di benzoato di sodio, gr. 100 di lattosio sciolti in un litro d'acqua, presi in cinque volte nella giornata.
29-2-1903. Urina c.c. 1475, peso specifico 1001, reazione acida, albumina, peptone, reazione evidente. Acido ippurico totale gr. **2,5967**.
13-3-1903. Gr. 3 di benzoato di soda in 3 volte.
14-3-1903. Urina c.c. 925 normale. Acido ippurico gr. **2,3333**.

L'acido ippurico normale, che in questo soggetto fu altra volta trovato essere gr. 0,547, per influenza della somministrazione di tre gr. di benzoato di soda aumentò fino a gr. 2,333. Una dose di 100 gr. di lattosio lo portò a gr. 2,5967. Si deve però tener presente che nel giorno in cui fu dato il benzoato di soda, la quantità totale dell'urina secreta fu inferiore della normale e che la somministrazione del lattosio cagionò un'albuminuria che persistette per qualche giorno.

Aumento gr. **0,2635**.

Esperienza VIa.

Coniglio grigio maschio, peso kgr. 1600.

20-5-1904. Gr. 1 di benzoato di soda in 2 volte per via orale.

21-5-1904. Urina c.c. 95. Acido ippurico gr. 0,2065.
Residuo dal ligroino gr. 0,245.

24-5-1904. Gr. 10 di lattosio per via orale in 3 volte assieme a gr. 1 di benzoato di soda.

25-5-1904. Urina c.c. 105. Acido ippurico gr. 0,2986.
Residuo dal ligroino gr. 0,345.

In questa esperienza la somministrazione del lattosio provocò un aumento nella diuresi ed un aumento non molto rilevante nella secrezione dell'acido ippurico, con una differenza in più di gr. 0,0921.

Esperienza VIIa.

Stesso coniglio dell'esperienza precedente.

29-4-1904. Gr. uno di benzoato di soda, gr. 10 di lattosio sciolti in acqua, in tre volte per via orale.

30-4-1904. Urina c.c. 110 normale. Acido ippurico gr. 0,3098.
Residuo dal ligroino gr. 0,3922.

3-5-1904. Gr. 1 di benzoato di soda in 2 volte nella giornata per via orale.

4-5-1904. Urina c.c. 95 normale. Acido ippurico gr. 0,2100.
Residuo dal ligroino gr. 0,3204.

Questa esperienza conferma pienamente le precedenti, si ebbe un leggero aumento nell'eliminazione dell'urina, come anche nella secrezione dell'acido ippurico, corrispondente a gr. 0,098.

Calomelano.

L'influenza del calomelano sulla diuresi da principio fu discussa ed anche completamente negata, ma poi ulteriori ricerche sia cliniche che sperimentali poterono stabilire in modo sicuro la sua azione diuretica. Il SILVA (35) dimostrò che il calomelano modifica profondamente il ricambio materiale, aumentando la quantità dell'urea eliminata e producendo iperglicemia; in seguito a circolazioni artificiali da lui fatte sul rene appena estratto dall'animale si credette autorizzato ad affermare che il calomelano dilata i vasi del rene ed eccita l'epitelio dei tuboli contorti. Questi risultati furono confermati dal ROSENHEIM (36), mentre DRESER (37) afferma che il calomelano agisce paralizzando il potere assorbente degli epiteli renali.

Secondo JENDRASSIK (38) questo farmaco aumenterebbe la diuresi perchè nell'organismo formerebbe un albuminato solubile di mercurio, il quale avrebbe la proprietà di facilitare l'assorbimento attraverso le pareti dei capillari dei liquidi trasudati negli interstizii dei tessuti.

Esperienza VIII[a].

Coniglio grigio maschio. peso kgr. 1,600.

25-2-1904. Urina c.c. 50 normale. Acido ippurico gr. **0,1033.**

27-2-1904. Centigr. 6 di calomelano sospeso in mucillagine gommosa in tre volte per os.

29-2-1904. Centigr. 6 di calomelano come sopra.

1-3-1904. Centigr. 4 di calomelano, centigr. 66 di benzoato di soda in 2 volte per os.

2-3-1904. Centigr. 2 di calomelano, centigr. 33 di benzoato di soda in una volta.

3-3-1904. Centigr. 2 di calomelano, centigr. 33 di benzoato di soda come sopra.

4-3-1904. Centigr. 6 di calomelano, gr. 1 di benzoato di soda in 3 volte.

5-3-1904. » 6 » » 1 » » » » 3 »

8-3-1904. Urina di 24 h., c.c. 150, normale. Acido ippurico totale gr. **0,9673.**
Dal ligroino si ottiene un residuo scolorito formato da piccoli cristalli gr. **0,2516.**

11-3-1904. Gr. uno di benzoato di soda in due volte.

12-3-1904. Urina c.c. 280. Acido ippurico gr. **0,1983.**
Residuo dal legroino come sopra gr. **0,3055.**

In questa esperienza l'azione diuretica del calomelano si manifestò evidente : la quantità normale dell'acido ippurico fu di gr. 0,1033; 1 gr. di benzoato di soda la fece aumentare fino a gr. 0,1989 : In otto giorni furono somministrati gr. 0,32 di calomelano e gr. 3,32 di benzoato di soda, riesaminata l'urina il nono giorno si trovarono gr. 0,9673 di acido ippurico con un aumento di gr. **0,769.**

Esperienza IX[a].

Stesso coniglio, dell'esperienza precedente.

20-3-1904. Gr. 1 di benzoato di soda in due volte per via orale.

21-3-1904. Urina c.c. acido ippurico gr. **0,2103.**
Residuo dal ligroino leggermente colorito in giallo, formato di piccoli cristalli gr. **0,3894.**

1-4-1904. Centigr. 6 di calomelano in 2 volte per os.

1-4-1904. » 2 » »

3-4-1904. » 2 » »

5-4-1904. » 2 » »

6-4-1904. » 6 » » gr. 1 di benzoato di soda in 2 volte.

8-4-1904. » 6 » » » 1 » » » 2 »

9-4-1904. » 6 » » » 1 » » » 2 »

10-4-1904. Urina c.c. 155, normale. Acido ippurico gr. **0,8221.**
Residuo dal ligroino cogli stessi caratteri dell'urina precedente gr. **0,4168.**

Questa esperienza riesce una sicura conferma della precedente. Un gr. di benzoato di soda provocò una secrezione di gr. 0,2103 di acido ippurico. Somministrando in nove giorni gr. 0,3 di calomelano e gr. 3 di benzoato di soda si arrivò a gr. 0,8221 con un aumento di gr. **0,6118.** Anche la diuresi si fece più coppiosa.

Futte le sostanze da me studiate provocarono un aumento nella secrezione dell'acido ippurico, rendendo contemporaneamente più copiosa la diuresi. Si deve però osservare che i vari diuretici influenzarono in modo diverso l'eliminazione dell'acido ippurico; così la teofillina esercitò un'azione assai energica, specialmente nell'uomo; notevole fu anche l'aumento cagionato dalla caffeina e dal calomelano. Anzi per quest'ultimo l'aumento della quantità dell'acido ippurico eliminato (circa gr. 0,70) apparisce rilevantissimo quando si pensi che le esperienze furono fatte nel coniglio che secerne una quantità di urina assai piccola.

Per quanto riguarda il lattosio la quantità dell'acido ippurico ritrovato dopo la sua somministrazione fu assai meno notevole; i risultati piuttosto incerti della ricerca fatta nell'uomo, in cui comparve albuminuria e la diuresi si mantenne piuttosto scarsa, sono confermati nelle due susseguenti fatte sul coniglio nelle quali si ottenne un aumento di circa nove centigrammi dell'acido ippurico secreto assieme ad una più copiosa eliminazione dell'urina

Resta così provato quanto io avevo supposto nell'accingermi a questo lavoro, assieme all'azione diuretica delle sostanze prese in esame aumentò la capacità dell'epitelio renale di fare la sintesi dell'acido ippurico. Dunque è certo che i diuretici studiati esercitano un'azione eccitante sull'epitelio stesso.

A conferma di ció si deve anche ricordare che in relazione alla maggiore o minore attività diuretica delle sostanze si ebbe anche un più o meno grande aumento dell'acido ippurico secreto e si può osservare che la teofillina, la cui attività diuretica è molto superiore a quella della caffeina, aumenta anche in modo assai più notevole l'eliminazione dell'acido ippurico, tanto che nell'esperienza IV^a abbiamo avuto un aumento di gr. 4,653. Mentre quando in un caso alla somministrazione del lattosio susseguì albuminuria, prova certa che la funzione dell'epitelio renale era alterata, la diuresi fu scarsa e l'eliminazione dell'acido ippurico di assai poco superò la norma.

Intorno all'azione del lattosio e del calomelano devo aggiungere qualche altra osservazione. Per il lattosio non si ebbe un aumento molto forte dell'acido ippurico. L'azione eccitante sull'epitelio è adunque troppo piccola per spiegare la notevole diuresi che sussegue comunemente all'ingestione degli zuccheri, con tutta probabilità bisogna perciò pensare ad un meccanismo più complesso, come appunto l'ALBERTONI ed il VINCI sostengono.

Abbiamo riferito come sieno divise le opinioni degli autori per

spiegare l'azione del calomelano. Importanti mi sembrano a questo proposito le mie esperienze con le quali potei provare in modo sicuro che esso eccita la funzione degli epiteli renali, perchè aumenta assai fortemente il loro potere di fare la sintesi dell'acido ippurico. E di fatto nell'esperienza VI^a^ l'aumento arrivò a gr. 0,769 di più del normale, e nella VII^a^ a gr. 0,612.

Questo risultato infirma l'azione paralizzante sostenuta dal Dreser e dimostra anche poco ammissibile l'ipotesi già riferita dell'Jendrassik. Era del resto improbabile che il mercurio, capace di esercitare una così forte azione eccitante sulle ghiandole salivari, potesse passare come sostanza del tutto indifferente attraverso il rene.

Bibliografia.

(1) Schroeder : *Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXII, S. 39. — *Ueber die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu demselben. Gruppe gehörenden Substanzen.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIV, S. 85.

(2) H. Anten : *Recherches sur l'action diurétique de la caféine et de la théobromine.* Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. VIII, 1901, p. 455.

(3) Cavazzani e Rebustello : *Dell'azione dell'urea sulle pareti vasali dei diversi visceri.* Arch. p. le scienze mediche, 1891, N° 5. — Cavazzani : Arch. p. le scienze mediche, 1891, N° 21.

(4) Munk : *Zur Lehre von der Harnsecretion.* Centralblatt f. d. med, Wiss., 1886, N° 27-46.

(5) Curci : *Alcune ricerche sul meccanismo d'azione dei metalli alcalini ed alcalino-terrosi.* Ann. di Chim. e Farmacol., 1886, p. 337.

(6) R. Rosenberg : Thèse inaug. de Genève, 1898.

(7) Astolfoni : *Intorno all'azione dei sali di potassio sul muscolo cardiaco e sui muscoli vasali.* Arch. intern. de Pharmacodynamie. Vol. XI, fasc. V e VI, 1903.

(8) M. Albanese : *La circulation du sang dans le rein sans l'action de quelques substances.* Arch. ital. de Biologie. T. XVI, 1891-1892, p. 285.

(9) Starling : Journal of physiology, citato dal Vinci.

(10) Langgaard : Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1889, S. 513.

(11) Coppoli : *Sul meccanismo d'azione della caffeina come medicamento cardiaco.* Ann. Chim. e Farmac., 1887.

(12) Cervello e Lo Monaco : *Studi sui diuretici.* Arch. p. le sc. mediche, 1890, N° 9.

(13) Baldi : *Sulle condizioni istologiche dell'epitelio renale dopo la diuresi per caffeina.* Riforma medica, 1892, vol. IV.

(14) Ach : *Ueber die diuretische Wirkung einiger Purinderivate.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLIV. 1900.

(15) Helin e Spiro : *Ueber Diurese.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 38.

(16) Massalongo e Silvestri : *Della diuretina.* Riforma medica, 1893, vol. I.

(17) Brackenridge : Revue des sciences médicales. T. XXX, p. 513.

(18) Schmiedeberg u. Bunge : Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. VI, S. 232.

(19) JAARSVELD u. STOCKVIS: Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 10, S. 269.

(20) BASHFORD u. CRAMER: *Ueber die Synthese der Hippursäure und Thierkörper.* Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. Physiol. Chemie. Bd. 35, S. 324.

(21) ABELOUS e BIBAUT: *Sur l'existence d'un ferment soluble opérant la synthèse de l'acide hippurique aux dépens du glycocolle et de l'acide benzoique.* Compt. rend. de la Soc. de Biologie, t. II, p. 543, 1900.

(22) HOFFMANN: Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. VII, p. 253.

(23) ARAKI: Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. Physiol. Ch. Bd. 19. S. 422.

(24) F. BLUMENTHAL: *Zur Methode zur Hippursäure bestimmung.* Zeitschr. f. kl. med. Bd. LXXX, S. 339.

(25) FR. SOETBEER: *Controlle der* BLUMENTHAL'*scher Methode bei Hippursäure bestimmung.* Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 35, S. 536.

(26) G. REM-PICCI: *Nuovo metodo per la determinazione dell'acido ippurico nell'urina umana.* Arch. di Farmacologia sperim. e sc. affini, 1902, fasc. I, p. 7.

(27) SIRECI: *Sulla eliminazione dell'acido ippurico.* Gaz. degli Osped. e delle Cliniche, 1896, p. 496.

(28) CH. RICHET: Dictionn. de physiologie. T. IV, p. 133.

(29) G. VINCI: *Sul meccanismo l'azione dei diuretici.* Messina, 1902.

(30) SOBIERANSKY: Citato da ANTEN e dal VINCI.

(31) VON AUBEL: Bullet. de l'Acad. de med. du Belgique, 1896.

(32) ALBERTONI: Ann. di Chimica e Farmacol., 1889-1891. Supplemento al Policlinico 1901.

(33) GIOFFREDI: *La diuresi da lattosio.* XI Congresso intern. di Medic. di Roma.

(34) VINCI: Loco citato.

(35) SILVA: *Sul meccanismo dell'azione diuretica del calomelano.* Arch. ital. di clinica medica, 1888.

(36) ROSENHEIM: Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XIV.

(37) DRUSER: Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 1892.

(38) E. JENDRASSIK: *Ueber die diuretische Wirkung d. Calomel.* Deut. Arch. f. klin. Med., Bd. 37—47.

LABORATORY OF EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS OF THE HARVARD MEDICAL SCHOOL, BOSTON, U. S. A.

The Action of the Active Principle of Jamaica Dogwood

BY

M. VEJUX-TYRODE, M. D., AND LOUIS NELSON, M. D.

The aborigines of various countries have used different poisonous plants to catch fish for food purposes. Among these plants is Anamirta Cocculus(1), the mother substance of picrotoxin used in East India, timbo(2) wich is used by the Indians on the banks of the Amazon, Barbasco or Jacquinia Armillaris)(3) used by the Indians of Oregon and Jamaica Dogwood, or Piscidia Erythrina(4), which is used to catch as by the natives of some of the West Indies.

From time immemorial the bark of Jamaica Dogwood has been used for catching fish. The leaves, twigs, and root barks are collected, macerated with the residue after the distillation of rum or with lime water, then transferred ingo baskets and the latter dragged up and down the water until the active principle has been diffused and the fish are stupified or killed, when they rise to the surface and are picked up with nets.

Piscidia Erythrina is a tree growing in the West Indies belonging to the Leguminosae, the same family as that of Physostigma Venenosa. It yields to commerce quite a valuable wood.

Piscidia Erythrina was first recommended as a therapeutical agent by Dr. WILLIAM HAMILTON(5) in 1844. He states that it is a powerful narcotic, capable of producing sleep and relieving pain in an extraordinary manner, and that in toothaches a saturated tincture is exceedingly efficacious, not

(1) RUDOLPH KOBERT : Lehrbuch der Intoxikationen.

(2) CLAUDE BERNARD : *Substance toxique et médicamenteuse.*

(3) FRANZ PFAFF : Arch. d. Pharm. 1891.

(4) VEJUX-TYRODE : Journ. of Med. Research, May 1902.

(5) Dr. WILLIAM HAMILTON : Phil. Journ. and Trans., Aug. 1844.

only affording relief when taken internally, but uniformly curing the pain when introduced upon cotton into the carious tooth.

An investigation of this drug was made in 1881 by Dr. ISAAC OTT(1), who, after having performed a few experiments with an extract of the crude drug, comea tho the following conclusions.

« 1. It is narcotic to frogs, rabbits and men. 2. It does not affect the irritability of the motor nerves. 3. It does not attack the peripheral ends of the sensory nerves. 4. It reduces reflex action by a stimulant action on the centres of Setschenow. 5. It produces a tetanoid state by a stimulant action on the cord and not by paralysis of Setschenow's centres. 6. It dilates the pupil, which dilatation passes into a state of contraction. 7. It is a salivator. 8. It increases the secretion of the skin. 9 It reduces the frequency of the pulse. 10. It increases arterial tension by stimulation of the vasomotor centre. 11. This increase of pressure is soon succeeded by a fall due to a weakening of the heart itself. »

The weight of these conclusions is much decreased by the fact that the technique of the experiments upon which they were based was not beyond criticism. As an example the following experiment may be quoted. « Experiment 2. Etherized rabbit received about a grain of piscidia, suspended in water, through the jugular toward the heart; in a few minutes convulsions ensued, rapidly followed by asphyxia and death. »

It is a fact that the injection of undissolved material into a vein may produce emboli with convulsions, asphyxia and death. Therefore, this experiment which he gives as showing the action of piscidia cannot be properly cited.

In 1883 E. HART(2) of Philadelphia by treating an alcoholic extract of Jamaica Dogwood with quicklime obtained a white crystalline body fusing at 192°C. insoluble in water, slightly soluble in ether, easily soluble in benzine, chloroform and boiling alcohol. The action of this body was tested by Dr. OTT, who found practically the same action as with the crude substance.

In 1901, FREER and CLOVER(3) made a very exhaustive analysis of Piscidia Erythrina and isolated five bodies, four crystalline and one amorphous with the following fusion points, 201°C , 216°C., 159°C., 150°C to 155°C., and 50° to 80°C. According to the results from combustion and the general properties they decided that HART's piscidin was

(1) ISAAC OTT : Arch. of Med., Feb. 1881 ; Therapeutic Gazette, 1883

(2) E. HART : Am. Chem. Journ., 1883.

(3) P. C. FREER and A. M. CLOVER : Am. Chem. Journ., 1901.

only a mixture of their bodies melting at 201°C. and 216°C. They also sent their products to Prof. CUSHNY to be tested pharmacologically, but the latter pronounced them as inactive.

In 1902 one of us(1) isolated a light yellowish powder which killed fish in the dilution of one to twenty-five thousand, and produced stupor and paralysis of respiration in frogs in from one to two hours, although the heart continued to beat for a long time after the animal was apparently dead.

The only body which we found to posses a pharmacological action was the yellowish amorphous substance which fuses at 86°C. isolated by one of us in 1902. It is tasteless and odorless and it does not yield nitrogen nor glucose. It is insoluble in water, dilute acids, dilute alkalies, glacial acetic acid and petroleum ether, but it is readily soluble in ether, chloroform, alcohol, acetic ether and benzol.

This body was prepared in the following manner. The bark of Piscidia Erythrina was very finely divided. It was extracted with 95 % alcohol. The alcoholic extract was driven to dryness. This residue was extracted with ether. The ethereal solution was evaporated to dryness. This residue was completely extracted with a 0,1 % aqueous solution of sodium hydrate. The residue was washed completely with water, dried and dissolved in ether. The ethereal solution was fractionally precipitated with petroleum ether. The first fractions contained an inactive brownish body. The last fractions contained an inactive white body. In the middle fractions the yellowish very active body was obtained. The latter was purified until the composition of the extreme fractions was uniform.

The purified specimen was precipitated in twelve fractions and combustions were made from the extreme fractions with the following results

FRACTION 1.

0,1483 g. subst. yielded 0,3704 g. CO_2 or 0,1008 g. of C., or 67,97 % C.
» » » » 0,0818 g. H_2O or 0,00908 g. of H. or 6,12 % H.
0,2062 g. subst. yielded 0,5116 g. CO_2 or 0,1395 g. of C., or 67,65 % C.
» » » » 0,1112 g. H_2O or 0,01235 g. of H. or 5,99 % H.
0,1768 g. subst. yielded 0,4430 g. CO_2 or 0,1209 g. of C., or 67,87 % C.
» » » » 0,0970 g. H_2O or 0,01077 g. of H. or 6,09 % H.

FRACTION 12.

0,159 g. subst. yielded 0,3964 g. CO_2 or 0,1080 g. C. or 67,92 % C.
» » » » 0,0862 g. H_2O or 0,00957 g. H. or 6,01 % H.
0,1868 g. subst. yielded 0,4666 g. CO_2 or 0,1277 g. C. or 68,09 % C.
» » » » 0,1013 g. H_2O or 0,01125 g. H. or 6,02 % H.

(1) M. VEJUX-TYRODE: Journ. of Med. Research, May, 1902.



	Carbon	Hydrogen	Oxygen
	67,97	6,12	
	67,65	5,99	
	67,87	6,09	
	67,92	6,01	
	68,09	6,02	
Average	67,90	6,04	26,06

	FOUND Average	CALCULATED FOR $(C_{14}H_{15}O_4)_x$
C.	67,90 %	68,01 %
H.	6,04 %	6,07 %

It is apparent from these results that the composition was uniform and that we were dealing with but one neutral body, whose formula was $(C_{14}H_{15}O_4)$, as its calculated composition C. 68,01 %, H. 6,07 %, O. 25,91 % agrees closely with the obtained average percentage composition of our body, which may be called Piscidein.

In the experiments to be cited, Piscidein was administered to the various animals in the form of an oil emulsion which was made by rubbing up the substance with olive oil, water, and a trace of sodium bicarbonate.

Since Jamaica Dogwood is used by the natives of Jamaica as a fish poison, we tried first our Piscidein upon fishes. As may be seen by the few experiments quoted below, these animals were first paralyzed and afterwards killed by the drug.

Two small fishes (minnows) in 500 c.c. H_2O.

3 h. 10' P. M.	Introduced into the water 0,03 g. Piscidein in oil emulsion.
5 h.	Fishes stupified.
5 h. 25'	Fishes lay on side.
8 h.	Fishes dead.

Two small fishes (minnows) in 500 c.c. H_2O.

10 h. 30' A. M.	Piscidein put into dish.
12 h. M.	Fishes stupified.
2 h. 30' P. M.	Fishes on back an side.
4 h.	Fishes dead.

Undoubtedly some portion of the nervous or muscular mechanism was affected in fishes.

In order to study in more detail the action of Piscidein, the more highly differentiated vertebrates were selected. The first was the frog.

When about 0,005 g. to 0,01 g. of Piscidein is administered to a frog in one to a few hours, the reflexes of the animal diminish, he crouches with his head touching the table his respiration and sensibility

become abolished when the animal is apparently dead, the heart still beats energetically, but more slowly for several hours and the motor nerves and muscles still react to electrical stimulation.

Central stimulation of the sensory trunks produces no effect, but stimulation of the spinal cord directly produces tetanic convulsions. From these results one is lead to suspect that the motor areas of the cord, the motor nerves, motor nerve endings and muscles are not depressed by Piscidein. That the muscles are not depressed was further shown by the fact that the height and force of contraction was not decreased in nerve muscle preparation of poisoned frogs, as compared with the corresponding muscle of the same frogs removed before the injection of the poison.

In opposition to the immunity of the motor elements to the action of Piscidein is the marked sensitiveness of the sensory tracts of the cord which are rapidly paralyzed.

The centre of respiration is early paralyzed and it seems that the vasomotor functions are also depressed because dilatation ot the vessels of the webs and mesentery were observed after this drug.

In order to illustrate the general action of Piscidein on frogs the protocol of the following two examples are appended.

Frog medium size.

12 h. 10'. Injected into ventral lymph sac 0,01 gr. Piscidein.
2 h. 30'. Reflexes gone, incoördination, lies in a crouching position, when placed on back remains motionless.
3 h. 30'. Motionless, but still breathes.
4 h. Respiration stopped, but heart still beats slowly, but forcibly.
4 h. 20'. Heart beats 28 times a minute.
6 h 30'. » » 20 » » »
8 h. » » 20 » » » Stimulation of the peripheral end of the sciatic produced no effect. Stimulation of the cord directly produced tetanus.

Frog medium size.

9 h. 20'. Injected into ventral lymph sac 0,005 g. Piscidein.
11 h. 10'. Reflexes much diminished, animal crouches with head touching the table.
2 h. 30'. All reflexes abolished.
2 h. 40'. Respiration stopped, but heart still beating, diminished in rate, but contraction strong.
3 h. Heart beats 32 times per minute.
3 h. 30'. » » 30 » » »
4 h. » » 25 » » »
5 h. 20'. » » 18 » » »
6 h. Heart stopped in systole.

The following two experiments are taken from a series designed to study the action on the reflex irritability in more detail.

Frog medium size.

1 h. 20' decapitated the animal. Stimulated the foot at intervals with 0,1 % H_2SO_4 solution.

Time	Time of reaction in seconds	REMARKS
2 h. 30'	3	
2 h. 40'	3	Injected 0,01 g. Piscidein in ventral Lymph sac.
3 h. 15'	2,5	
3 h. 30'	3,4	
3 h. 45'	4,5	
4 h. 15'	8	
4 h. 38'	12	
5 h. 10'	12,5	
5 h 25'	40	
5 h. 30'	No reaction	Upon stimulation of the central end of the sciatic nerve, no response took place, while stimulation of the peripheral end produced contraction of the leg.

Frog medium size.

1 h. 20' decapitated the animal. Stimulated the foot of the animal at intervals with 0,1 % H_2SO_4 solution.

Time	Time of reaction in seconds	REMARKS
2 h. 30'	2	
2 h. 40'	2	Injected 0,01 g. of Piscidein into ventral lymph sac.
2 h. 45'	2	
3 h.	4	
4 h.	7,5	
4 h. 30'	8	
4 h. 45'	9	
4 h. 50'	10	
5 h. 10'	18	
5 h. 25'	36	
5 h. 30'	No reaction	Stimulation of the central end of the sciatic nerve produced no reaction, while stimulation of the peripheral end produced contraction of the leg.

In the experiments upon frogs the heart was found to beat long after respiration had stopped and when the animal was completely paralyzed. The following experiments were performed to study the direct action of Piscidein upon the frog's heart.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Heart Rate per min.	REMARKS
8 h.	60	
8 h. 09′	60	
8 h. 14′	60	
8 h. 15′		Injected 0,01 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
8 h. 45′	54	
9 h. 08′	48	
9 h. 18′	42	Increase in the force of contraction.
9 h. 39′	36	
9 h. 59′	30	
10 h. 09′	24	
10 h. 19′	20	
10 h. 39′	18	
10 h. 59′	30	
11 h. 30′	28	
11 h. 45′	26	
12 h. 30′	20	
1 h. 15′	16	
2 h.	10	
2 h. 30′	6	
3 h.		Heart stopped in stystole.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Rate per min.	REMARKS
8 h.	60	
8 h. 08′	60	
8 h. 13′	60	
8 h. 15′		Injected 0,01 g. Piscidein into dorsal lymphsac at 8 h. 15′.
8 h. 45′	48	
9 h. 8′	36	
9 h. 18′	30	
9 h. 39′	18	
9 h. 58′	15	Increase in the force of contraction.
10 h. 18′	12	
10 h. 38′	30	
11 h. 8′	30	
11 h. 29′	26	
11 h. 43′	24	
12 h. 15′	20	
12 h. 45′	16	
1 h. 15′	12	
2 h.	8	
2 h. 30′	4	
3 h.		Heart stopped in systole.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Heart Rate per min.	REMARKS.
8 h.	60	
8 h. 8′	60	
8 h. 13′	60	
8 h. 15′		Injected 0,01 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
8 h. 45′	48	
9 h. 08′	36	
9 h. 18′	30	
9 h. 39′	18	
9 h. 58′	15	Increase in the force of contraction
10 h. 18′	12	
10 h. 30′	30	
11 h. 08′	30	
11 h. 29′	26	
11 h. 43′	24	
12 h. 15′	20	
12 h. 45′	16	
1 h. 15′	12	
2 h	8	
2 h. 50′	4	
3 h.		Heart stopped in systole.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Heart Rate per min.	REMARKS.
8 h.	54	
8 h. 08′	54	
8 h. 13′	54	
8 h. 15′		Injected 0,01 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
8 h. 43′	42	
8 h. 53′	36	
9 h. 16′	24	Increase in the force of contraction.
9 h. 36′	18	
10 h, 06′	12	
10 h. 36′	12	
10 h. 56′	18	
11 h. 07′	24	
11 h. 40′	20	
12 h. 15′	20	
12 h. 45′	18	
1 h. 15′	14	
2 h.	9	
2 h. 30′	4	
2 h. 45′	2	
3 h.		Heart stopped in systole.

To determine whether the decrease in rate was due to a stimulation of the vagus or whether it is due to a direct action upon the muscle of the heart, the above experiments were repeated, but in addition the vagus endings were paralyzed by atropine.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Heart Rate per min.	REMARKS.
10 h. 08'	52	
10 h. 19'	52	
10 h. 32'		Injected 0,02 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
10 h. 39'	52	
10 h. 59'	48	
11 h. 33'	36	
11 h. 55'	32	
11 h. 55'		Applied directly on heart a few drops of atropine 1,0 % solution.
11 h. 58'	28	
12 h. 14'	24	
1 h. 58'	24	
2 h. 30'	20	
2 h. 55'	16	
3 h. 30'	16	
4 h.	16	
4 h. 30'	16	
5 h. 20'	16	Contractions very slight.
5 h. 30'		Heart stopped in systole.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Heart Rate per min.	REMARKS.
10 h. 06'	52	
10 h. 18'	48	
10 h. 30'		Injected 0,02 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
10 h. 37'	52	
10 h. 58'	44	
11 h. 32'	36	
11 h. 52'	32	
11 h. 53'		Applied on heart directly, few drops of atropine 1 % solution.
11 h. 56'	28	
12 h. 12'	28	
1 h. 56'	24	
2 h. 30'	24	
2 h. 54'	28	
3 h. 30'	28	
4 h.	28	
4 h. 30'	20	
5 h. 15'	20	
5 h. 30'		Applied more atropine, no effect.
5 h. 40'	20	Contractions hardly visible. Heart much contracted.
5 h. 53'		Heart stopped in systole.

It is apparent from these last experiments that paralysis of the vagus endings by atropine has no effect upon the diminution in the heart rate effected by Piscidein, therefore the latter must act directly upon the heart itself.

As the force of the contractions of the frog's heart seemed to be increased, the following two experiments are given to show the direct action of the drug upon the height of the heart's contraction.

Jumbo frog. Fenestrated.

9 h. 20'. A pin inserted into the apex connected with a lever which registered on a revolving drum the height of the heart's contraction.

Time	Average height of contraction in millimeters	Rate of Pulse per min.	Rate of respirations per min.	REMARKS
10 h.	20	40	40	
10 h. 05'	20	40	40	
10 h. 10'	20	40	40	Injected 0,1 g. Piscidein in dorsal lymph sac.
10 h. 30'	23	44	40	
11 h. 45'	35	32	36	
12 h. 10'	30	28	32	
1 h. 55'	15	24	32	
2 h. 20'	20	24	0	Respiration stopped.
3 h.	20	20		
3 h. 10'	25	24		
3 h. 23'	25	16		
4 h. 15'	35	24		
4 h. 20'	43	26		1 drop of 1 % atropine on heart.
7 h. 15'	35	20		
11 h. 05'	32	16		
A. M. 9 h. 20'	25	6		
10 h. 35'	22	8		
10 h. 55'	12	8		
11 h. 12'				Heart stopped in systole.

Jumbo frog. (Operated upon same as above.)

Time	Average height of contraction in millimeters	Rate of pulse per min.	Rate of respirations per min.	REMARKS
9 h. 40'	13			
9 h. 50'	12	54		10 A. M. injected 0.05 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
10 h. 10'	27	54		
11 h.	25	45	7	
11 h. 27'	16	36		Respiration stopped at 12 M.
12 h. 15'	19	12-25		Pulse irregular.
12 h. 45'	32	12		
1 h. 40'	27	12		
2 h. 22'	25	30		
3 h. 07'	45	12-28		Pulse irregular.
3 h. 48'	30	24		
5 h. 30'	37	24		
6 h. 22'	25	20		
8 h. 23'	7	10		Heart stopped at 8 h. 30' P. M. in systole.

An increase in the force of contraction was observed. That we are dealing with a stimulant action upon the heart is further suggested by the long continued forcible contraction of this organ after the somatic death of the animal; for in the first of these two experiments the heart continued to beat for twenty-one hours after cessation of respiration, and two hours after the nerves and muscles of the leg had ceased to be irritable.

In guinea pigs and rabbits it may be noted in the experiments described below that the general action of Piscidein is much the same as with frogs. In these animals the main feature of the action is a powerful depression of respiration which, together with the vasomotor paralysis is truly the cause of death since the heart still beats after respiratory arrest.

Guinea Pig weighs 200 g.

4 h. 00'. Injected subcutaneously 0,04 g. Piscidein.
5 h. 10'. Slight excitement. Incoordinate walk.
5 h. 16'. Unable to walk.
5 h. 20'. Respiration 72 per minute.
5 h. 27'. » 20 » » dyspnoeic.
5 h. 35'. » 12 » » very dyspnoeic.
5 h. 45'. Respiration stopped while heart is still beating.
5 h. 49'. Heart stopped.

Guinea Pig weighs 400 g.

10 h. Injected intraperitoneally 0,03 g. Piscidein.
10 h. 45'. Convulsions; urination; lies on the side, unable to stand.

10 h. 50'. Respiration 6 per minute, convulsive in character.
11 h. Respiration stopped, but beart still beating.
11 h. 03'. Heart stopped.

Guinea Pig weighs 440 g.

2 h. 10'. Injected intraperitoneally 0,01 g. Piscidein.
3 h. Urination, animal lies on side with head touching the ground, unable to stand.
3 h. 10'. Urination.
3 h. 15'. Convulsive movements.
3 h. 25'. Respiration stopped.

Guinea Pig weighs 250 g.

10 h. 32'. Injected intraperitoneally 0,03 g. Piscidein.
10 h. 50'. Convulsions, urination.
10 h. 53'. Blinking of the eyelids, trismus, unable to stand. Reflexes diminished.
0 h. 54'. Convulsive respirations, unconscious, no corneal reflexes.
11 h. Respiration stopped.
After death was found.
Intestines and bladder contracted.
Heart still beating.
Muscular tremor on the back.

Rabbit weighs 800 g.

10 h. 30'. Given 0,1 g. Piscidein into peritoneum.
10 h. 48'. Trismus.
10 h. 49'. Clonic convulsions. Some salivation.
10 h. 52'. Muscular tremor all over body, Unable to stand,
10 h. 54'. Defecation. Convulsive respiration. Unconscious. No corneal reflexes,
10 h. 56'. Respiration stopped.
After death was found.
Bladder and small intestines contracted,
Heart still beating.
Well marked muscular tremor in back muscles.

The animals seemed conscious to the last, so it is probable that there is little or no depressant action on the cerebrum. On the other hand, the animals showed simply the symptoms of profound collapse due to paralysis of the centre of respiration and probably also of the vasomotor centre in the medulla, as artificial respiration never saved the animals, although the heart still continued to beat.

In order to study more closely the influence on the respiration, blood pressure and urinary secretion, the following experiments were performed.

Rabbit weighs 1910 g.

1 h. 4'. Chloral given per os. Cannula was inserted into bladder which emptied into a graduate, a cannula in the right carotid was joined to a manometer, while a third cannula inserted into the trachea was connected with a gasometer.

Time (*)	Urine in c.c.	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
		in c.c.	Number			
10 h. 45'		1100	66	204	90	
10 h. 45'—10 h. 55'	3,6	1100	66	186		
10 h. 55'—11 h. 05'	3,4	1050	66			
11 h. 05'—11 h. 15'	2,3	1075	66			
11 h. 15'—11 h. z5'	2,2	1050	66	100		Injected 0,033 g. Piscidein into pleura at 11 h. 20' A. M.
11 h. 25'—11 h' 35'	2	1050	66	156		
21 h. 35'—11 h. 45'	2	1050	60	156	100	
11 h. 45'—11 h. 55'	2	1000	60	168		
11 h. 55'—12 h. 05'	1,8	1000	54	168		
12 h. 05'—12 h. 15'	1,6	950	60	168	98	
12 h. 15'—12 h. 25'	2	930	54	156	116	
12 h. 25'—12 h. 35'	2				64	Amplitude of pulse curve increased. Heart stopped at 12 h. 35'.

Rabbit weighs 1850 g.

1,3 g. Urethane given per os. Operation same as above.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
		in c.c.	Number			
2 h. 50'		900	180	126	80	
2 h. 55'—3 h. 05'	3	900	104	216		
3 h. 05'—3 1. 15'	2,2	800	54	204		
3 h. 15'—3 h. 25'	2	800	60	198		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 8 h, 31 P M.
3 h. 25'—3 h. 35'	1,4	700	54	216	70	
3 h. 35'—3 h. 45'	0,8	600	54	198		
3 h. 45'—3 h. 55'	0,8	500	42	198		
3 h. 55'—4 h. 05'	0,8	425	42	192	92	
4 h. 10'			36	192		
0 h. 05'—1 h. 25'	0,2	200	36	204	122	Amplitude of heart curve increased four fold.
4 h. 15'—4 h. 25'	0,2	130	20	120	102	
4 h. 28'		25	12	132		Respiration stopped at 4 h. 28'1/2 P. M.
4 h. 30'				90		

(*) With the exception of the urine the various observations were made for one minute within the time enumerated in the first column.

Rabbits weighs 1720 g.

Given 1,3 g. Chloral per os. Operation same as in the two preceding experiments.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min. in c.c.	Respiration per min. Number	Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
4 h. 50'		400	30	270		
4 h. 45'—4 h. 55'	0,6	400	30	270		
5 h.		380	30	270		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 5 h. 03' P. M.
4 h. 55'—5 h. 05'	0,4	380	30	258	66	
5 h. 05'—5 h. 15'	0,3	400	28	258		
5 h. 15'—5 h. 25'	0,3	400	28	252	66	
5 h. 22'				182	88	
5 h. 25'—5 h. 35'	0,4		6	180		
5 h. 42'				192	80	
5 h. 44'			6	198	54	Amplit. of heart curve much increased.
5 h. 48'				120		Respiration stopped at 5 h. 48'
						Heart stopped at 5 h. 50'.

Thus this series shows a decrease in the force and rate of respiration which usually arises very suddenly. Either proceding or accompanying this depression of respiration there is to be observed a diminution in the rate of the pulse, but an increase in the blood pressure and in the amplitude of the heart's contraction. Preceding the final arrest of respiration there occurs a sharp and sudden fall of blood pressure in spite of the strong contractions of the heart, which, as in some experiments to be cited, continued to beat for over one half hour after complete arrest of the natural respiration and after the blood pressure had almost fallen to the abcissa.

In tho following two experiments the effect of the drug upon the height of the heart's contraction was studied directly as in frogs and with the same result, i. e., the force of the heart's contraction was found to be increased.

Rabbit weighs 1820 g.

Urethane 1,3 g. given per os. Animal placed on board and heart exposed. Pin placed in apex; this pin attached to lever which records on revolving drum the heart's contraction.

Time	Height in mm.	Pulse per min.	Respiration No. per min.	REMARKS
10 h. 30′	20			Injected 0,1 g. Piscidein into pleura at 10 h. 42′.
11 h. 15′	16	204	36	
11 h. 27′	30	204	42	
11 h. 30′	30		24	
11 h. 40′	30	162	24	
11 h. 45′	15			
11 h. 55′	16	102	4	Respiration stopped at 11 h. 55′ 30″.
11 h. 56′	5			Heart stopped at 12 h. 01′.

Rabbit weighs 2120 g.

Given 1,3 g. per os. Animal operated upon as above. Drum showing heart's contraction.

Time	Height in mm.	Pulse per min.	Respiration No. per min.	REMARKS
9 h. 48′	9			Injected 0,1 g. Piseidein into pleura at 9 h. 56′.
10 h. 05′	9			
11 h. 15′	6			
11 h. 45′	8			
12 h. 13′	17			
12 h. 25′	40			
12 h. 28′	52			
12 h. 31′	58			
12 h. 43′	30			
2 h. 15′	30	120	31	
2 h. 25′	16	103	3	
2 h. 28′	16	54	2	
2 h. 44′	14	34	0	Respiration stopped at 2 h. 44′.
2 h. 56′	6	18	0	
3 h. 02′		12	0	Heart stopped at 3 h. 05′,

The decrease in the pulse rate is due at least in part to direct action upon the heart muscle, because cutting of the vagi or paralyzing them by atropine does not wholly suspend the effect upon the rate. The following experiments serve as examples.

Rabbit weighs 1950 g.

Rabbit given 1,3 g. chloral per os. Operation consisted of inserting a cannula in the bladder to collect the urine, one in the right carotid to register the blood pressure. The gasometer was connected to a cannula in the trachea and the jugular vein contained a cannula for the injection of atropine.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min. in c.c.	Respiration per min. Number	Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
2 h. 30′		540	90	180	60	
2 h. 33′			84	180		
2 h. 35′			72	180		Injected 0,03 g. Piscidein into pleura at 2 h. 43′.
2 h. 30′—2 h. 40′	2,2	400	60	198		
2 h. 40′—2 h. 50′	2,2	700	54	210		Inject. atropine at 2 h. 45′ intravenously.
2 h. 50′—3 h.	2,2	600	54	240	64	Vagus paralyzed as shown by electrical stimulation.
3 h. 00′—3 h. 10′	2,2	625	54	240		» »
3 h. 10′—3 h. 20′	2,2	650	54	240		» »
3 h. 20′—3 h. 30′	2,2	620	48	252	64	» »
3 h. 30′—3 h. 40′	1,8	650	48	270		» »
3 h. 40′—3 h. 50′	1,4	650	48	256		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 3 h, 57′.
3 h. 50′— 4 h.	1,4	600	48	252	68	Vagus paralyzed as shown by electrical stimulation.
4 h. 00′—4 h. 10′	1,2	600	42	240		» »
4 h. 10′—4 h. 20′	0,8	625	48	252	76	» »
4 h. 20′—4 h. 30′	1,0	500	48	270	80	» »
4 h. 30′—4 h. 40′	0,4	400	42	198	102	
4 h. 42′		320	36		112	Respiration stopped at 4 h. 47′.
		140			104	Heart stopped at 4 h. 50′,

Rabbit weighs 1800 g.

Given 1,3 g. Urethane. Operation same as in the preceding one.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
		in c.c.	Number			
10 h. 30′		700	54	270	86	
10 h. 35′		700	54	258		Vagi cut at 10 h. 43′.
10 h. 30′—10 h. 40′	3,8	700	48	270		
10 h. 45′		670	36	270		
10 h. 40′—10 h. 50′	3,8	700	36	270		
10 h. 50′—11 h.	2,8	750	36	288		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 11 h. 02′.
11 h. 00′—11 h. 10′	2	850	36	288		
11 h. 10′—11 h. 20′	2	850	36	288		
11 h. 20′—11 h. 30′	2,2	850	36	294	90	
11 h. 30′—11 h. 40′	2	850	36	288		
11 h. 40′—11 h. 50′	1,6	800	36	294		
11 h. 50′—12 h.	1,4	775	36	256		
12 h. 06′			48	192		
12 h. 00′	1,8	740	40	192	112	
12 h. 15′		600	36	126		Injected 0,003 g. Atropine intravenously at 12 h. 15′.
12 h. 18′			36	180	126	
12 h. 21′		400	33	186		
12 h. 23′			24	204		
12 h. 24′				222	116	
12 h. 25′		450	12	216		Amplitude of heart curve much increased.
12 h. 27′		390	12	270		
12 h. 28′				252	94	
12 h. 40′			10	210		Respiration stopped at 12 h. 43′.
12 h. 42′			10	156		Heart stopped at 12 h. 46′.

Rabbit weighs 1750 g.

Gave animal 1,8 g. per os. Collected urine and registered respiratory capacity and blood pressure as in preceding experiments.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min. in c.c.	Respiration per min. Number	Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
9 h. 50′—10 h. 00′	0,6	850	84	198		
10 h. 05′		750	72	198	84	
10 h. 00′—10 h. 10′	0,6	720	60	198		Cut both vagi at 10 h. 12′.
10 h. 15′		670	36	300		
10 h. 10′—10 h. 20′	0,8	700	36	300	92	
10 h. 25′		680	34	286		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 10 h. 30′ A. M.
10 h. 20′—10 h. 30′	0,6	700	34	280		
10 h. 30′—10 h. 40′	0,6	750	36	300		
10 h. 50′—11 h. 00′	0,6	1000	42	280	96	
11 h. 00′—11 h. 10′	0,6	1900	48	280	98	
11 h. 10′—11 h. 20′	0,8	200	30	272	106	
11 h. 22′			28	180	84	
11 h. 24′			12	18		Amplitude of heart curve increased.
11 h. 25′		0	0		64	Respiration stopped at 11 h. 25′.
						Heart stopped at 11 h. 27′.

Rabbit weighs 1680 g.

Chloral 1,3 g. per os. Operation as above. Vagi cut before records taken.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min. in c.e.	Respiration per min. Number	Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
3 h. 05′		400	30	276		
3 h. 00′—3 h. 10′	0,2	400	30	270	44	
3 h. 15′		400	30	270		Injected 0,5 g. Piscidein into pleura at 3 h. 25′.
3 h. 10′—3 h. 20′	0.2	400	30	270		
3 h. 20′—3 h. 30′	0,4	400	30	270		
3 h. 30′—3 h. 40′	0,2	400	30	270	44	
3 h. 40′—3 h. 50′	0,2	240	30	270	58	Amplitude of heart curve increased.
3 h. 57′				156		Respiration stopped at 3 h. 57′.
						Heart stopped at 4 h. 03′.

Since the fall of blood pressure following the rise occurs synchronously with the fallure of respiration, it was interesting to see whether this fall in blood pressure could be averted by artificial respiration.

Rabbit weighs 1900 g.

Given per os 1,3 g. urethane. Operation consisted in placing a cannula in the trachea and one in the carotid to register the capacity of respiration and the blood pressure.

Time	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
	in c.c.	Number			
11 h. 05′	900	100	200	100	
11 h. 10′	850	92	208		
11 h. 20′	850	84	208	100	
11 h. 25′					Injected 0,2 g. Piscidein into pleural cavity.
11 h. 30′	825	56	208		
11 h. 40′	775	52	220		
11 h. 50′	850	52	220		
11 h, 57′	640	52	160	110	Amplitude of heart curve increased.
12 h.	700	44	160	130	» » » » »
12 h. 03′	440	24	128	140	» » » » »
12 h. 05′					Fall in blood pressure most sudden.
12 h. 07′		16	128	90	
12 h. 08′			128	76	Respiration stopped.
12 h. 20′			114		Artificial respiration now performed, i. e., from 12 h. 08′.
12 h. 24′			150		Heart beats strongly.
12 h. 83′			78		Artificial respiration discontinued.
12 h. 45′			60		

Rabbit weighs 1350 g.

Given 1,3 g. of urethane per os. Operation same as in preceding experiment.

Time	in c.c.	Number	Pulse	Blood pressure	Remarks
4 h. 05′	650	44	208	46	
4 h. 12′	650	52	200	46	
4 h. 15′					Injected 0,2 g. Piscidein into pleural cavity.
4 h. 30′	450	68	172	60	
4 h. 32′				65	Respiration stopped ; artificial respiration given.
4 h. 45′			150		Blood pressure fell.
4 h, 50′			100		Chest opened. Heart beating vigorously.
4 h. 53′			100		
4 h. 58′			80		
5 h.			60		
5 h. 04′			60		
5 h. 08′			66		
5 h. 15′			46		Artificial respiration discontinued.

As may be observed the fall of blood pressure cannot be averted by artificial respiration, although the heart itself may beat quite energetically

for over half an hour after stoppage of natural respiration. This fact naturally leads us to suspect a paralysis of the vasomotor system as the cause of the fall of the blood pressure.

The last experiment we quote is upon a cat and it will be observed that in the essentials it differs but little from those upon other animals.

Cat weighs 2700 g.

10 h. 22' Given intraperitoneal 0,03 g. Piscidein.
10 h. 20' Licking the lips.
10 h. 40' Violent attemps to vomit.
10 h. 45' Clonic convulsions. Dyspnoeic. Salivation Tremor of the muscles. Pulse 60.
10 h. 50' Urination. Unable to stand. Reflexes diminished.
10 h. 54' Defecation. Convulsive respiration. Unconscious. No corneal reflexes.
11 h. 00' Respiration stopped.

After death was found.

Bladder and intestines contracted.
Heart still beating.
Slight tremor in muscles of the back.

As in other animals we also have in the cat collapse, contraction of organs with smooth muscle fibres, salivation and persistence of the heart's action after cessation of respiration.

Piscidein produces little or no action upon the cerebrum for the animals appear conscious almost to the last, and when consciousness is lost the collapse is very profound and sufficient in itself to explain the condition. It seems to depress the medulla without any primary stimulant action. It depresses the centre of respiration very profoundly and suddenly. Soon after the depression of the respiratory centre it depresses also powerfully the vasomotor system so that very suddenly a condition of collapse arises from the almost simultaneous depression of respiration and lowering of the blood pressure. In frogs it causes a distinct depression of the sensory column of the cord which probably also exists in warm blooded animals and explains the decreased sensitiveness to external stimuli and also the incoördinate walk.

Piscidein produces an increase in the force and a slowing in the rate of the heart. These results are due to the direct action upon the heart's muscle. It seems to stimulate striated muscles since twitching of them occurs in warm blooded animals. It also stimulates some organs with smooth muscle fibres, since the intestines and bladder are always contracted after death.

It is evident from the account of Piscidein that it resembles Physostigmine in its action.

It is not at all surprising if we consider that Piscidia Erythrina belongs to the same family as Physostigma Venenosa, that is, to the Leguminosae. Piscidia and Physostigma are among the few poisonous plants in that family which contains numerous members with edible seeds. We have a close analogy in the case of the Solanacae family, which contains many non-poisonous plants, among them the common potato, but which contains also some poisonous ones possessing toxic principles with the same action. Among these are Atropa Belladonna, Hyoscyamus Niger, and Datura Strammonium.

HUSEMAN(1) states that the fluid extract of piscidia is used in America as a substitute for morphine.

Since Dr. HAMILTON wrote on the narcotic properties of Piscidia Erythrina, it was used in such diseases as bronchitis, asthma, tetanus, chorea, writer's cramp, nervous cough and toochache. It was also used as a diaphoretic and diuretic. After Dr OTT's publication on Piscidia it was recommended as a very favorable drug, if not a specific in the cough of tuberculosis.

As with many drugs which are used before they are subjected to careful and accurate scientific investigation, this one was used for properties which it never possessed. A drug less efficient or more irrational than piscidein as a cure for consumption and as a narcotic could hardly be found, and yet piscidia enjoyed a reputation for these properties.

There is, only, one clinical observation which agrees with our investigation, and it issues from Dr. H. C. WOOD(2), who states that Piscidia Erythrina produced no narcosis, but marked nausea and vomiting in a case of neuralgia in which he used it.

According to our results we are forced to conclude that Piscidia Erythrina or its active principle Piscidein can be of no value as a therapeutical agent.

Since it has no narcotic properties it is useless as a narcotic and besides it may even be dangerous because of the readiness with which it produces collapse. As a diuretic it may be discarded because not in a single experiment in our series did it show this property.

In conclusion we wish to express our sincesest thanks to Prof. FRANZ PFAFF under whose direction this research was performed.

(1) HUSEMAN und HILGER : *Die Pflanzenztoffe*. Vol. 2.

(2) United State Dispensatory.

ISTITUTO FARMACOLOGICO DELLA R^a UNIVERSITÀ DI PALERMO.

Ricerche farmacologiche sugli ammino-chetoni

NOTA I

(Isoamminoacetofenone)

DEL

Dr PITINI ANDREA,
Docente di Farmacologia.

Dopo che le ricerche di alcuni chimici (1) hanno reso molto probabile che l'adrenalina ($C_9H_{13}NO_3$), scoperta da Takamine, sia da considerarsi come un derivato della pirocatechina, della forma :

$$C_6H_3(OH)_2.CH(OH).CH_2.NH.CH_3 \text{ oppure}$$
$$C_6H_3(OH)_2.CH(NH.CH_3).CH_2OH,$$

non mancarono i tentativi diretti a preparare sinteticamente prodotti che fossero costituiti in modo identico od analogo e che possedessero perciò anche lo stesso comportamento fisiologico.

Ed infatti vennero oramai brevettate numerose sostanze artificiali, fra le quali sono degne di particolare menzione quelle descritte da FRIEDRICH STOLZ (2). Lo STOLZ prepara i suoi composti partendo dalla pirocatechina

$$\text{orto-}C_6H_4(OH)_2$$

sopra la quale fa reagire dapprima il cloruro di cloroacetile :

$$C_6H_4(OH)_2 + Cl.CH_2.CO.Cl = HCl + C_6H_3(OH)_2.CO\text{-}CH_2Cl$$

e dal clorochetone così ottenuto, per azione delle ammine, perviene a

(1) PAULY : Berichte der deutsche chemischen Gesellschaft, **36**, 2944 (1903); **37**, 1388 (1904). — ABEL : ibid., **37**, 368 (1904), etc., etc.

(2) FRIEDRICH STOLZ : Berichte, etc., **37**, 4149 (1904).



sostanze basiche, amminochetoni, cui l'autore assegna la struttura : $C_6H_3(OH)_2.CO.CH_2.Cl + NH_2.R = C_6H_3(OH)_2.CO\text{-}CH_2.NH.R + HCl$, che, secondo le ricerche del prof. H. MEYER di Marburg, possiedono qualitativamente la stessa azione fisiologica dell'adrenalina.

Tali amminochetoni, per riduzione, forniscono gli alcool corrispondenti, la cui azione fisiologica si approssima maggiormente ancora a quella dell'adrenalina naturale.

A questo riguardo farò notare che nel mentre è probabile che la reazione proceda bene nel senso indicato dall'autore nel caso della cloroacetopirocatechina ed ammine, i rendimenti saranno scarsi ed il prodotto molto instabile, quando le ammine vengano rimpiazzate dall'ammoniaca.

È noto infatti che gli amminochetoni $R.CO.CH_2.NH_2$, e sopratutto quelli della serie aromatica, sono molto instabili allo stato libero, e, come hanno dimostrato V. MEYER e BRAUN(1) per l'isoamminoacetofenone $C_6H_5.CO.CH_2NH_2$, facilmente si decompongono per dare quei prodotti che vennero chiamati aldine o chetine.

Ma anche prescindendo dall'andamento della reazione, e dalla stabilità dei prodotti allo stato libero, mi è sembrato interessante studiare l'azione di alcuni amminochetoni, giacchè supposta esatta la formula di struttura attribuita all'adrenalina, era da aspettarsi che queste sostanze dovessero del pari essere dotate di energica azione fisiologica, che la presenza di sostituenti nel residuo R; $R.CO.CH_2.NH_2$ dovesse influire sopra il loro comportamento e che reciprocamente la catena $—CO.CH_2.NH_2$ dovesse modificare l'azione generale del gruppo sostituito R. Infatti è da aspettarsi che anche nel comportamento fisiologico l'azione dei sostituenti possa manifestarsi in modo costitutivo o modificativo.

Consigliato dal prof. ANGELI, che sentitamente ringrazio, io ho incominciato le mie ricerche da uno degli amminochetoni più facilmente accessibili, l'isoamminoacetofenone $C_6H_5.CH_2.CO.NH_2$, che si ottiene dall'isonitroso derivato $C_6H_5.CO.CH(NOH)$, per azione dell'idrogeno nascente (Sn ed HCl). Ho preparato nel Laboratorio di Chimica Farmaceutica l'isoamminoacetofenone, occorsomi per le esperienze, secondo le norme date da HANS HUFE(2).

A tale scopo preparai l'isonitrosoacetofenone $(C_6H_5.CO.CH.NOH)$ lasciando per due giorni a freddo il miscuglio di una molecola di acetofenone con una di nitrito d'amile ed un atomo di sodio in parti venti

(1) V. MEYER e BRAUN : Berichte der deutsche chem. Gesellsch., **21**, 1269 (1888).

(2) HANS HUFE : Berliner Berichte, **18**, 254.



di alcool assoluto. In tal modo si separa una massa cristallina costituita dal sale sodico dell'isonitrosoacetofenone, che raccolto su filtro e lavato con alcool ed etere fu decomposto, dopo averlo disciolto in acqua, con la quantità teorica di acido acetico. Il prodotto così ottenuto si ebbe purissimo cristallizzandolo una volta da poco cloroformio. Si presenta in tavole madreperlacee, che fondono a 126°—128° (CLAISEN (1)).

Per trasformarlo nell'amminoacetofenone, gr. 20 di isonitrosoacetofenone furono disciolti in poco alcool e vi si aggiunsero gr. 50 di cloruro stannoso, gr. 98 di acido cloridrico fumante e poco stagno metallico. Lasciato a freddo per qualche ora, dapprima si forma il cloridrato doppio di stagno e della base; si filtra, diluendo con poca acqua ed il filtrato si sottopone all'idrogeno solforato per separare lo stagno sotto forma di solfuro. Separato per filtrazione il solfuro di stagno il liquido viene evaporato fino a secchezza nel vuoto, cosi resta indietro il cloridrato della base

$$C_6H_5.CO.CH_2.NH_2.HCl$$

che ripreso con pochissima acqua si evapora nuovamente a secchezza in capsula a bagno maria. Basta allora lavarlo un paio di volte con acetone per averlo puro, cristallizzato in aghetti quasi bianchi.

Il sale cloridrato che adoperai per le mie ricerche sugli animali è facilmente solubile in acqua. Come animali di esperimento mi servî delle rane, delle cavie e dei cani. Riferiró sommariamente i resultati di una prima serie di esperienze da me fin qui fatte.

Nelle rane iniettando nei seni linfatici dorsali 2—3 milligr. di cloridrato di isoamminoacetofenone non si osserva ordinariamente nulla di particolare; solo con dosi di 4 milligrammi si ha debolezza nei movimenti volontari, diminuzione della eccitabilitá riflessa, dilatazione pupillare, ma la rana si rimette completamente dopo alcune ore.

Con dosi di 6—8 milligrammi si hanno fenomeni analoghi e la rana torna anche al normale; solo una dose di 10 milligrammi è sicuramente mortale.

Riporto qui qualcuna delle esperienze da me fatte sulle rane.

Rana discoglossus di gr. 16.

Ore 15.10. iniezione di milligr. 6 di cloridrato di isoamminoacetofenone nei seni linfatici dorsali.

15.17. sta inerte con le pupille dilatate, stimolata reagisce.

15.20, mostra difficoltà ad eseguire i movimenti, gli arti posteriori hanno una flessione minore della normale e se distesi vengono ritirati di poco,

(1) CLAISEN : Berliner Berichte, 20, 2194.



15.25, posta sul dorso vi rimane, movimenti ioidei sospesi, stimolando ritornano, riflessi debolissimi.

15.30, paralisi completa, pupille dilatate, aperto il torace il cuore batte con discreta forza 18 volte in 30″.

15.47, applicando la corrente indotta alla distanza 5 delle bobine si ha reazione, agendo sul midollo, sullo sciatico o sui muscoli.

Giorno seguente la rana è trovata normale.

Rana discoglossus di gr. 22.

Ore 11 iniezione nei seni dorsali di milligr. 8 di sostanza.

11.14, paresi degliarti, che si va accentuando, reagisce assai debolmente a stimoli forti.

11.16, posta sul dorso non si rivolta, arresto del respiro.

11.18, i movimenti ioidei in seguito a un forte stimolo ritornano rari, deboli e irregolari, e poco dopo si arrestano.

11.28, paralisi completa, arresto del respiro, riflessi scomparsi.

11.32, il midollo, lo sciatico e i gastrocnemi danno reazione se stimolati con corrente indotta a distanza 6 delle bobine. Aperto il torace, senza che la rana reagisca, si trova che il cuore pulsa validamente 20 volte in 30″.

14 persiste nello stesso stato.

15 ricominciano i movimenti ioidei e tornano i riflessi corneali.

15.45, ritorno dei movimenti riflessi e volontari, assai deboli.

16 la rana è alquanto rimessa, si muove debolmente, il respiro è poco frequente.

Giorno seguente ore 9 la rana è normale.

Rana discoglossus di gr. 18.

Ore 15 iniezione di 10 milligr. di sostanza nei seni dorsali.

15.15, posta sul dorso vi rimane.

15.18, abolizione dei riflessi, arresto del respiro.

15.22, la rana sta immobile in qualunque posizione.

15.40, applicando la corrente indotta sul midollo, sul nervo o sul gastrocnemio si ha reazione; aperto il torace il cuore ha 15 pulsazioni in 30″.

16 stesso stato, 16 pulsazioni in 30″.

9 giorno seguente, la rana sembra morta, il cuore si contrae assai raramente e debolmente 5 volte in 30″.

11 arresto del cuore, stimolato meccanicamente reagisce con qualche contrazione debolissima.

12 arresto definitivo del cuore.

Riassumendo adunque da queste esperienze risulta che il cloridrato di isoamminoacetofenone nelle rane determina abolizione dei movimenti volontari; i riflessi diminuiscono di intensità fino alle scomparsa; il respiro prima si rallenta e poi finisce per arrestarsi; il cuore continua a pulsare a lungo sebbene con minore frequenza, dopo l'arresto del respiro. Solo per dosi elevate il cuore subisce un rallentamento graduale nella sua frequenza

fino all'arresto. Quando la dose non è mortale ritornano prima i movimenti respiratori, poi i riflessi ed in ultimo quelli volontari.

L'eccitabilitá muscolare non è influenzata, poiché eccitando i muscoli delle rane avvelenate, anche con correnti deboli, si ha reazione.

I nervi motori conservano anche la loro eccitabilitá durante la paralisi. L'abolizione dei movimenti volontari e dei riflessi non è dunque dovuta ad azione del veleno sul muscolo o sul nervo, ma piuttosto ad azione centrale. Dividendo una rana in due parti, mediante una legatura che interrompe la circolazione, lasciando integri i nervi lombari, se si inietta nel treno anteriore la sostanza, l'azione tossica si estrinseca ugualmente sia nel treno anteriore che nel posteriore.

Il calibro vasale non è visibilmente modificato dall'isoamminoacetofenone, per come ho potuto osservare nei vasi polmonari delle rane avvelenate.

Negli animali a sangue caldo, come nelle rane, sono anche necessarie dosi elevate perché si ottenga la morte.

Nelle cavie la dose mortale è di 85 centigr. per kilogr. Con dosi minori si ha soltanto lieve aumento di eccitabilitá, tremore che dopo un pó di tempo scompaiono e l'animale ritorna al normale.

La dose di centigr. 50 per via ipodermica in una cavia di gr. 600 dà il seguente quadro fenomenico.

Cavia di gr. 600.

Ore 11,30, iniezione ipodermica di centigr. 50 di cloridrato di isoamminoacetofenone in 2 cmc. di acqua.

11.44, l'animale è irrequieto.

11.53, tremore, aumento di frequenza del respiro.

12.05, l'animale cade difianco ed è agitato da forti scosse muscolari.

12.25, vuol reggersi sugli arti ma non può mantenere l'equilibrio.

12.30—17, durante questo tempo l'animale sta accovacciato, respiro frequente, pupille dilatate. Stimolato a camminare cade, gli arti posteriori rimangono allungati e gli anteriori non sono sufficienti a sorreggerlo.

Giorno seguente è trovato morto.

Nei cani l'isoamminoacetofenone produce effetti analoghi a quelli osservati nelle cavie.

Cane di kgr. 4,600.

Ore 15 iniezione ipodermica di centigr. 30 di isoamminoacetofenone per kilogrammo di animale.

15,14, forte tremore, vomito, respiro frequente.

15,22, cade di fianco, agitando fortemente gli arti; non è possibile rialzarlo, nè può rialzarsi perché gli arti cedono, specialmente i posteriori.



15,35, l'animale cerca di sorreggersi sugli arti anteriori ma non vi riesce; il respiro è raro e profondo; le pupille assai dilatate.

16,15, cerca invano di aiutarsi con gli arti anteriori, gli arti posteriori restano allungati.

18 l'animale riesce a sollevarsi ma gliarti non lo sorreggono bene, li divarica e li poggia in diverso senso, irregolarmente e ricade; tenta camminare strisciando gli arti.

18,10, riesce a camminare un pò; barcollando, poi si accovaccia

Giorno seguente l'animale è completamente rimesso.

Anche nei mammiferi dunque l'isoamminoacetofenone manifesta la sua azione paralizzante, preceduta però, a differenza che nelle rane, da una fase di eccitazione.

In quanto all'apparecchio circolatorio, nei cani, dosi medie producono solo un discreto aumento nella frequenza e nella energia dei battiti cardiaci.

La pressione carotidea dopo l'iniezione endovenosa di 20 cgr. si eleva da 150—180 mm a 210—220, e anche fino a 240 mm di Hg.

Nei cani si osserva, cosi come nelle rane, durante l'avvelenamento, dilatazione pupillare.

Questa dilatazione pupillare si può anche rilevare instillando direttamente la sostanza nel sacco congiuntivale, senza che si noti alcuna spiccata modificazione nei vasi della congiuntiva.

Dalle esperienze da me finora fatte risulta adunque che tra l'azione farmacologica dell'isoamminoacetofenone e quella del principio attivo delle capsule surrenali, nota per gli studi di FOÁ PELLACANI, VINCENT, BATTELLI, etc., vi è qualche analogia, accompagnata da rilevanti differenze.

Nel mentre sto preparando nuova quantitatá di cloridrato di isoamminoacetofenone per studiare più dettagliatamente la sua influenza sulla pupilla e rilevarne meglio le differenze che esistono con l'adrenalina di TAKAMINE, ho voluto publicare questa prima serie di esperienze per render noto che ho in corso delle ricerche su altri amminochetoni e spero di poter presto portare il mio modesto contributo alla questione dell'azione farmacologica dei nuovi composti sintetici analoghi all'adrenalina.

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand. Directeur : Prof. J. F. Heymans.

34. De la rapidité avec laquelle le principe actif des capsules surrénales, donné en injection intraveineuse, disparait du sang

PAR

Dr J. DE VOS, Médecin agréé de l'Office du Travail.

&

Dr M. KOCHMANN, 1er assistant de l'institut.

Une série de travaux émanant de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de Gand ont trait à la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme. Injectés, à dose mortelle, par voie intraveineuse nous voyons que la plupart d'entre eux disparaissent du sang et sont fixés rapidement par les tissus, soit après 30 secondes déjà, rarement après 3 minutes, bien que les premiers symptômes d'intoxication n'apparaissent que plus tard, parfois après 1—2 jours, comme c'est le cas pour les toxines (1).

Le venin de serpents néanmoins ne se comporte pas tout-à-fait ainsi, vu qu'après injection intraveineuse d'une dose mortelle, on peut encore déceler sa présence dans le sang après 10 minutes; des faits semblables peuvent s'observer également avec l'antitoxine diphtéritique (2), ainsi qu'avec l'alcool éthylique comme l'un (3) de nous l'a démontré dans un récent travail, d'accord en cela avec les résultats de Gréhant.

(1) Voir la littérature chez P. Masoin : *De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme.* Arch. internat. de Pharmac. et de Thérap. 1903, vol. XI, 465.

(2) Decroly et Ronsse : *Pouvoir toxique et antitoxique du sang après injections intraveineuses de venin, toxine et antitoxine.* Arch. internat. de Pharmac. et de Thérap. 1899, vol. VI, 211.

(3) M. Kochmann : *Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz.* Arch. intern. de Pharmac. et de Thérap. 1904, vol. XIII, 329.



Il nous a paru intéressant de rechercher comment se comporterait à cet égard un produit d'origine organique, à savoir le principe actif des capsules surrénales. Déjà Läwen(1), dans ces derniers temps, a institué des expériences analogues chez la grenouille. De ces recherches il résulterait que le principe actif surrénal présente une affinité élective pour les muscles lisses des vaisseaux, et qu'il suffit d'un passage à travers un segment du réseau capillaire pour constater un appauvrissement manifeste du liquide d'irrigation en principe actif. Pour Läwen ce dernier serait détruit, même dans les cas de stase circulatoire, au contact avec la paroi vasculaire.

Nous nous sommes imposés la tâche de rechercher, chez les animaux à sang chaud et notamment chez le lapin, et en nous plaçant sur un autre terrain d'expérimentation, les conditions d'absorption ou de fixation par les tissus du principe actif des capsules surrénales après son injection intraveineuse.

Pour nos recherches les « Laboratoires Optima » de Bruxelles ont mis à notre disposition un produit, connu dans le commerce sous le nom de « suprarénidine ». Cette préparation nous fut délivrée en solution à 1 °/oo dans des ampoules scellées, et d'une capacité de 3 centimètres cubes.

Pour chaque expérience nous avons utilisé une ampoule fraîche; en effet les solutions perdent de leur activité sous l'influence de l'oxygène de l'air.

La propriété, que présentent les extraits de capsules surrénales, de même que les préparations du principe actif, de provoquer même à très faibles doses une augmentation de la pression sanguine a été mise à profit par nous pour élucider les différents points que nous avons résolu d'étudier.

Il importait d'abord par une série d'expériences préliminaires de déterminer l'activité de notre préparation.

Nous avons recherché, avant tout, chez le lapin la dose minimale mortelle après injection intraveineuse et avons trouvé, ainsi que l'indique le tableau ci-contre, qu'elle est d'environ 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogramme d'animal, 2 morts et 3 survies chez les 5 animaux injectés par cette dose.

---

(1) Läwen : *Quantitative Untersuchungen über die Gefässwirkung von Suprarenin.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 1904. Bd. 51. S. 415.

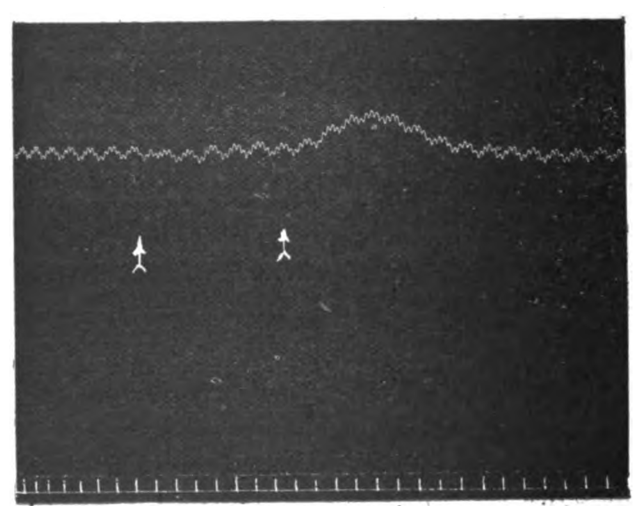
TABLEAU **A**.

	POIDS en gr.	INJECTION INTRAVEINEUSE par animal en milligr.	INJECTION INTRAVEINEUSE par kilogramme en milligr.	OBSERVATIONS
Lapin 1	1840	1,8	1,0	Mort après 6 minutes. Écoulement spumo-sanguinolent par la bouche.
» 2	1550	1,2	0,8	Mort après 14 heures.
» 3	1710	1,2	0,7	Reste en vie.
» 4	1780	1,24	0,7	Id.
» 5	1705	1,2	0,7	Id.
» 6	1510	1,1	0,7	Mort après 8 minutes.
» 7	1690	1,2	0,7	Mort après 24 heures.

Nous avons déterminé ensuite la dose minima active sur la pression sanguine, c'est-à-dire la dose justement suffisante pour provoquer encore chez le lapin une élévation passagère mais manifeste de la pression. Il semblerait a priori qu'il doit être assez difficile de constater la liaison de cause à effet, car il est indispensable de maintenir la pression sanguine durant un temps relativement long à un niveau constant, afin de permettre de faire ressortir nettement les moindres changements dus à l'injection de la supraréniidine. A cet effet il faut bien envelopper l'animal en expérience dans une couverture, afin de diminuer la déperdition de chaleur, laquelle indirectement, par exemple par suite de frisson, influencerait la pression sanguine. De même il faut éviter tout ce qui est de nature à exciter soit la sensibilité sensitivo-sensorielle de l'animal, tels les attouchements, les bruits, les courants d'air, etc., toutes circonstances qui provoquent des variations de la pression sanguine.

Il faut donc qu'il règne dans la place où l'on expérimente un silence profond et qu'aucun bruit du dehors n'y soit perçu. Comme contrôle, nous nous sommes toujours assurés, au cours de nos expériences, par l'injection de quantités analogues de solution physiologique, que la pression sanguine n'est pas influencée par le fait même de l'injection d'une quantité donnée de liquide dans la circulation.

Les expériences, entreprises sous le couvert de ces précautions, nous permirent de déterminer la dose minima de supraréniidine qui provoque encore une augmentation manifeste de la pression sanguine; elle est de 0,0004 milligr. environ. (Voir tracé.)



Début et fin de l'injection intraveineuse de suprarénidine.

Le protocole suivant résume une de nos expériences.

TABLEAU **B**.

PRESSION SANGUINE avant l'injection	PRESSION SANGUINE immédiatement après l'injection	DOSE en milligr.
88 mm. Hg.	96 mm. Hg.	0,002
88 » »	100 » »	0,001
88 » »	100 » »	0,0008
90 » »	102 » »	0,0004
88 » »	90 » »	0,0002

Ayant déterminé ainsi d'une part la dose minimale mortelle et d'autre part la dose minimale active sur la pression sanguine, nous avons abordé le point le plus intéressant que nous nous étions fixé de résoudre à savoir : au bout de combien de temps la suprarénidine injectée par voie intraveineuse disparaît-elle du sang, qu'elle soit fixée par les tissus ou éventuellement détruite par le sang même.

Voici le procédé opératoire auquel nous nous sommes arrêtés et la technique suivie au cours de toutes les expériences que nous allons relater.

A un lapin du poids de 1600 à 1900 gr. nous injectons dans la veine marginale de l'oreille tout ou partie de la dose minimale mortelle, après avoir au préalable introduit dans une carotide de cet animal une canule munie d'un tube en caoutchouc.

Après un laps de temps variant de 1 1/2 minute à 10 minutes, nous faisons à l'animal par la canule carotidienne une saignée de quelques centimètres cubes de sang, en ne recueillant pas les premières gouttes qui avaient stagné dans le tube et le bout carotidien. Nous injections ensuite 0,1 à 2,0 c.c. de ce sang dans la veine jugulaire d'un second lapin de même poids approximativement. Ce dernier lapin avait une de ses carotides reliée à un manomètre à Hg, qui enregistrait la pression sur le tambour d'un kymographion. Du poids du premier lapin nous pouvions calculer la masse totale du sang et la quantité de supraränidine que renfer merait chaque centimètre cube de son sang, en supposant que rien de la dose initiale injectée n'eut disparu.

Les causes d'erreur que l'on pourrait relever dans ces calculs sont infimes, d'autant plus qu'il s'agit ici de quantités très petites. Un exemple permettra de s'en faire une idée.

Un lapin du poids de 1800 gr. par exemple possède 100 c.c. de sang (1/18 de son poids . En supposant une réplétion de la vessie et du gros intestin, admettons que l'animal pèse 1850 gr. au lieu de 1800 gr. au lieu de 100 c.c. de sang nous aurions 103 c.c., soit 3 c.c. en plus que pour le poids initial de 1800 gr. Injectons à présent 0,7 milligr. de supraränidine par kilogramme d'animal; pour un poids de 1800 gr., cela fera 1,26 mgr. et pour un poids de 1850 gr. 1,295 milligr. de principe actif. Dans les deux cas ces quantités de supraränidine se trouvent réparties dans une masse de 100 c.c. de sang. Ce qui fait par centimètre cube de sang respectivement 0,0126 mgr. et 0,0125 mgr. de supraränidine.

En admettant que la quantité du sang total soit de 1/15 au lieu de 1/18 du poids de l'animal, les différences de teneur du c.c. de sang en supraränidine deviennent un peu plus sensible, mais elles restent encore inférieures aux limites de variabilité individuelle des animaux sur lesquels on expérimente.

Nous avons institué trois séries d'expériences : dans la première série nous injectons au lapin qu'on saigne la dose minimale mortelle soit 0,7 milligr. de supraränidine par kilogr. d'animal; dans la deuxième série les 2/3 de la dose minimale mortelle soit 0,45 milligr. de supraränidine; enfin dans la troisième série le 1/3 de la dose minimale mortelle soit 0,23 milligr. de supraränidine. Quelques protocoles suffiront pour résumer les résultats obtenus au cours de chaque série de recherches.

Première série d'expériences

avec la **dose minimale mortelle,** *soit* **0,7 milligr.** *par kilogramme d'animal.*

I. — Un lapin de 1825 gr. reçoit en injection dans la veine marginale de l'oreille 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 1,3 milligr. Après 5 minutes, saignée par la canule carotidienne et injection immédiate de 1/2 c.c. de sang dans la veine jugulaire d'un second lapin de 1915 gr.

La quantité de suprarénidine contenue dans la totalité de la masse sanguine du lapin de 1825 gr. correspond à 1,3 milligr.

Le second lapin relié au kymographe avait avant l'injection une pression sanguine de 102 mm. de Hg. qui monte après injection à 114 mm. Hg.

2 minutes après la première, seconde injection de 1 c.c. du même sang, augmentation de la pression sanguine de 104 à 114 mm. de Hg. La quantité de suprarénidine contenue au maximum dans 1/2 c.c. correspond à 0,006 milligr. Donc après 5 minutes la dose efficace, se retrouvant encore dans un demi c.c. de sang, n'est pas inférieure à 0,0004 milligr.

II. — Un lapin de 1690 gr. reçoit 0,7 milligr. de suprarénidine p r kilogr., soit 1,18 milligr. Après 5 minutes saignée et injection immédiate dans la veine jugulaire d'un second lapin de 1800 gr. de 1 c.c. de sang, renfermant au maximum d'après calcul 0,012 milligr. de suprarénidine.

La pression sanguine s'élève de 122 à 138 mm. de Hg.

4 minutes plus tard injection de 1/2 c.c. du même sang avec une teneur calculée de suprarénidine de 0,006 milligr. La pression sanguine qui était tombée à 122 mm. de Hg. remonte à 138 mm.

L'injection de 1/2 c.c. de solution physiologique reste sans effet sur la pression du sang.

Le lapin transfusé présente dans la suite du sucre dans les urines, due à l'action de la suprarénidine. Le premier animal, ou lapin transfuseur, mourut après 24 heures. La dose minimale active se retrouve donc encore après 5 minutes dans 1 et 1/2 c.c. de sang.

III. — Un lapin de 1600 gr. reçoit 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 1,12 milligr. dans la veine marginale de l'oreille. Après 5 minutes, saignée et injection de 0,2 c.c. de sang avec une teneur maximum en suprarénidine de 0,0025 milligr. dans la veine jugulaire d'un deuxième lapin du poids de 1720 gr. Élévation de la pression sanguine de 100 à 120 mm. de Hg. 4 minutes plus tard injection de 1 c.c. de sang provenant de la même saignée, avec une teneur de 0,0125 milligr. de suprarénidine. La pression sanguine tombée à 98 mm. de Hg. remonte à 110 mm. L'injection de quantités analogues de solution physiologique ne provoque aucune variation de la pression du sang. 5 minutes après la première saignée, soit 10 minutes après l'injection, nous procédons à une deuxième soustraction de sang dont nous injectons directement 0,2 c.c. dans la veine jugulaire du second lapin : Effet négatif sur la pression sanguine.

Le lapin transfuseur présente du sucre dans les urines. Il résulte de cette expérience qu'après 5 minutes la dose minimale active se retrouve dans 0,2 c.c. de sang, tandis qu'après 10 minutes elle est descendue au dessous de ce taux, c'est-à-dire : dans les

0,2 c.c. de sang injectés, la teneur maximum de début de 0,0025 milligr. de suprarénidine, après 10 minutes est en réalité devenue inférieure à 0,0004 milligr. représentant la dose active minimale.

Ce qui fait qu'au moins 4/5 soit 80 % de la quantité de suprarénidine, initialement injectée dans le sang, ont disparu de celui-ci.

IV. — Un lapin de 1750 gr. reçoit dans la veine marginale de l'oreille 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 1,12 milligr. Après 10 minutes saignée, puis injections successives, mais espacées de 5 en 5 minutes, dans la veine jugulaire d'un second lapin de 1820 gr. de 0,2, 0,4 et 1 c.c. de sang avec une teneur maximum en suprarénidine, respectivement de 0,0025, 0,0048 et 0,012 milligr.

On n'observe aucune action sur la pression sanguine. Comme d'une part 0,0004 mgr. de suprarénidine provoque encore une augmentation de la pression sanguine, que d'autre part même 1 c.c. de sang avec une teneur calculée en principe actif de 0,012 mgr. reste inactif, il en résulte que plus de 98 % de la dose de suprarénidine injectée ont disparu du sang.

Deuxième série d'expériences

avec les 2/3 *de la* **dose minimale mortelle,** *soit* **0,45 milligr.** *par kilogramme d'animal.*

V. — Un lapin de 1730 gr. reçoit 0,45 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 0,78 milligr. dans la veine marginale de l'oreille. Après 5 minutes saignée et injection dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1890 gr. de 0,2, 1 et 2 c.c. de sang. La teneur en suprarénidine est au début respectivement de 0,0016, 0,0081 et 0,0162 milligr. Ces injections sont faites à intervalles réguliers de 5 en 5 minutes, et n'influencent en aucune façon la pression sanguine.

Les 2 lapins restent en vie, sans rien présenter d'anormal. Comme nous savons que 0,0004 milligr. de suprarénidine provoquent une augmentation manifeste de la pression sanguine, que d'autre part 2 c.c. de sang avec une teneur calculée en principe actif de 0,0162 milligr. restent inactifs, il en résulte que plus de 98,5 % de la quantité de suprarénidine initialement injectée ont disparu du sang après 5 minutes.

VI. — Un lapin de 1660 gr. reçoit dans la veine marginale de l'oreille 0,45 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 0,75 milligr., 3 minutes plus tard saignée et injection dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1940 gr. de 1 c.c. de sang avec une teneur en principe actif de 0,0081 milligr. On observe une légère augmentation de la pression sanguine qui passe de 88 à 96 mm. de Hg. Une injection de 1 c.c. de solution physiologique, faite quelques minutes après et dans les mêmes conditions, reste sans effet sur la pression sanguine.

VII. — Un lapin de 1540 gr. reçoit 0,45 milligr. par kilogramme d'animal, soit 0,7 milligr. de suprarénidine dans la veine marginale de l'oreille. Après 1 1/2 min. saignée et injection de 1, 0,5 et 0,1 c.c. de sang dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1890 gr. La teneur en suprarénidine est respectivement de 0,0081, 0,004 et 0,0008 milligr. Ces injections furent faites en les espaçant de 5 minutes. Même les plus petites doses injectées provoquèrent une élévation de la pression sanguine qui de 92 mm. de Hg. s'éleva à 104 mm. de Hg.



Troisième série d'expériences

avec le **1/3** *de la* **dose minimale mortelle,** *soit* **0,23 milligr.** *par kilogramme d'animal.*

VIII. — Un lapin de 1800 gr. reçoit 0,23 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 0,41 milligr. dans la veine marginale de l'oreille.

Après 3 minutes, saignée et injection de 1 c.c. de sang, dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1880 gr.

Pas d'élévation constatable de la pression sanguine.

La quantité de suprarénidine contenue dans un c.c. du sang injecté s'élève à 0,0041 milligr.

Vue que 0,0004 milligr. constitue la dose minimale active, que d'autre part 0,0041 milligr. restent inactifs, nous sommes en droit de conclure que plus de 90 % du principe actif surrénal ont disparu du sang après 3 minutes.

IX. — Lapin de 1780 gr. reçoit dans la veine marginale de l'oreille 0,23 milligr. de suprarénidine par kilogramme d'animal, soit 0,41 milligr.

1 1/2 minute plus tard saignée et injection dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1930 gr. de 1, 0,5 et 0,2 c.c. de sang.

Même avec la plus petite dose, élévation manifeste de la pression sanguine de 108 à 116 mm. de Hg.

La teneur du sang en suprarénidine est respectivement de 0,0041, 0,0020 et 0,0008 milligr.

Comme contrôle nous avons institué une dernière série d'expériences ayant recours cette fois à la méthode conseillée par Heymans (1). Elle a pour principe soit de remplacer le sang de l'animal intoxiqué par celui d'un animal normal; soit de donner à un animal saigné le sang d'un animal intoxiqué.

Nous renvoyons pour la technique de l'expérimentation au mémoire déjà signalé de Decroly et Ronsse (2) et nous nous contenterons de résumer quelques uns de nos protocoles.

X. — Le grand lapin (transfuseur) du poids de 2700 gr., le petit lapin 1900 gr.

4 h. 46'. Le petit lapin reçoit 0,7 milligr. par kilogramme = 1,3 milligr. suprarénidine dans la veine auriculaire.

4 h. 49'. Saignée et infusion simultanées de 74 c.c. de solution physiologique. La quantité de liquide soustraite par cette saignée représente 100 c.c.

4 h. 51'. Nouvelle saignée et infusion de 105 c.c. de solution physiologique. La quantité totale de liquide recueillie par la deuxième saignée correspond à 114 c.c.

4 h. 55'. Commencement de la transfusion sanguine du grand lapin au petit.

---

(1) Heymans et Masoin : *Sur la rapidité de l'absorption intracellulaire des nitriles malonique et pyrotartrique après injection intraveineuse.* Arch. internat. de Pharmac. et de Thérapie. Volume VIII, 1901, p. 1—17.

(2) Decroly et Ronsse : l. c., p. 216 et 243.



4 h. 59'. Fin de la transfusion.

Le poids du grand lapin après la transfusion est de 2575 gr.; celui du petit 1957 gr.

Le petit lapin a reçu 179 c.c. de solution physiologique.

La quantité de sang et solution physiologique soustraite correspond à 214 c.c. de liquide.

Le grand lapin a perdu 125 c.c. de sang.

Le petit lapin pèse après la transfusion 57 gr. en plus de son poids initial.

L'animal transfusé survit et garde son poids.

XI. — Le grand lapin (transfuseur) du poids de 2070 gr.; le petit lapin, 1622 gr., reçoit

10 h 40', dans la veine marginale de l'oreille une injection de 0,7 milligr. par kilogr. soit 1,1 milligr. de suprarénidine.
10 h. 43'. Saignée.
10 h. 43' 30''. Infusion de 100 c.c. de solution physiologique.
10 h. 45' 30''. Fin de la saignée et de l'infusion de solution physiologique; la quantité totale de liquide recueillie par la saignée représente 120 c.c.
10 h. 46'. Début de la transfusion sanguine du grand lapin au petit.
10 h. 48'. Mort du lapin transfuseur.

Le poids du grand lapin après la transfusion est de 1072 gr.; celui du petit 1668 gr.

Le petit lapin a reçu 100 c.c. de solution physiologique.

La quantité de sang et de solution physiologique soustraite par saignée correspond à 120 c.c. de liquide.

Le petit lapin survit.

Les résultats de ces expériences de transfusion confirment donc ceux obtenus dans nos recherches précédentes. D'après les expériences X et XI un animal ayant reçu en injection intraveineuse la dose simplement mortelle de 0,7 milligr. par kilogramme peut être sauvé en lui soustrayant après 3 minutes une certaine quantité de sang et par conséquent aussi de suprarénidine; celle-ci n'avait donc pas encore disparu entièrement du liquide sanguin.

Conclusions générales.

De ces recherches se dégage une série de conclusions qui présentent un certain intérêt et méritent d'attirer notre attention : c'est d'abord la remarquable activité de la suprarénidine qui, même à la dose de 0,0004 mgr. administrée par voie intraveineuse à un lapin de 1600 — 1800 gr., provoque encore une élévation manifeste de la pression sanguine.

Que la dose minimale mortelle, 0,7 milligr. par kilogramme, est au moins 1800 fois plus grande que la dose minimale active, c'est-à-dire celle qui élève encore sensiblement la pression du sang, c'est là encore une propriété qui constitue l'apanage du principe actif des capsules surrénales,

et n'est, croyons-nous, partagée au même degré par aucune autre substance de quelque nature qu'elle soit.

Enfin la différence observée entre le moment de la disparition du sang de la suprarénidine injectée à dose mortelle n'est pas moins intéressante. En effet, tandis qu'après injection intraveineuse de la dose minimale mortelle, soit 0,7 milligr. par kilogramme d'animal, la suprarénidine n'est plus décélable dans le sang après 10 minutes, nous voyons qu'après injection des 2/3 et 1/3 de la dose minimale mortelle, la suprarénidine a disparu du sang respectivement après 5 et 3 minutes. Le fait est que le sang de l'animal injecté et qui renferme par 1 c.c. respectivement 18, 10, ou 5 fois la dose minimale active, après 10, 5 ou 3 minutes de circulation dans l'organisme en contient moins de 0,0004 milligr.

De ces expériences il résulte que la teneur du sang en suprarénidine diminue considérablement après un temps donné. Est-elle détruite dans le sang même? Nous croyons pouvoir affirmer d'une façon certaine que la suprarénidine n'est pas consommée par le sang même, au moins pas endéans les dix minutes; car un mélange in vitro de sang et de la dose minimale active injectée après 10 minutes de contact provoque encore la même élévation de la pression sanguine que la même dose après dilution correspondante par la solution physiologique. En d'autres mots cette substance abandonne le liquide sanguin pour passer dans les éléments fixes des tissus où elle développe son action propre. Toutefois nous ne pouvons pas admettre que la suprarénidine se fixe sur les fibres lisses des vaisseaux seuls, d'autres organes présentent aussi une certaine affinité pour le principe actif des capsules surrénales. Les symptômes observés au cours de l'intoxication aiguë laissent supposer que la suprarénidine est également fixée, entre autres, par le muscle du cœur et par le système nerveux; LESAGE[1], par exemple, admet que la mort peut survenir par paralysie nerveuse.

Si nous comparons à présent les résultats que nous a donné le principe actif des capsules surrénales avec ceux publiés antérieurement, nous voyons que la suprarénidine pour ce qui regarde la dose mortelle et la fixation dans les tissus, tient un rang intermédiaire entre les substances comme l'arsenic, le tartre stibié et les toxines d'une part et le venin de serpents et les antitoxines d'autre part.

Tandis que les substances de la première catégorie injectées à doses

(1) J. LESAGE : *Recherches expérimentales sur l'adrénaline*. Arch. intern. de Pharmac. et de Thérapie. Volume XIII, 1904, p. 245.



mortelles disparaissent presque instantanément du sang et sont reprises par les tissus, les secondes au contraire se laissent déceler encore dans le sang après quelque temps.

Nous voyons par contre que la supraréniding injectée à petites doses, c'est-à-dire 2/3 et 1/3 de la dose minimale mortelle, disparait du sang presque aussitôt après son injection.

On pourrait admettre que les substances, comme les antitoxines, le venin de serpent et également le principe actif des capsules surrénales, qui constituent plus ou moins des produits physiologiques de l'activité animale, sont moins vite fixés par les tissus de l'organisme ou subissent de leur part une destruction.

Nous croyons toutefois qu'il ne faille pas aller si loin dans l'interprétation des résultats obtenus, vu que l'alcool qui constitue sûrement une substance étrangère pour notre organisme, se retrouve encore dans le sang assez longtemps après son absorption par les muqueuses.

Gand, mars 1905.

Travail du Laboratoire de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Paris (Directeur : Prof. Gilbert).

Rapports entre la constitution chimiques des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés)

PAR

ALLYRE CHASSEVANT & MARCEL GARNIER
professeur agrégé — préparateur
à la Faculté de Médecine de Paris.

Les relations qui existent entre la constitution chimique des corps et leurs propriétés physiologiques ont déjà été étudiées par de nombreux auteurs Déjà en 1839 Blake(1) reconnaissait que l'action des métaux d'un groupe isomorphe dépend du poids atomique de chacun d'eux. Bouchardat, et surtout Rabuteau, et plus récemment Richet reprirent cette question; la loi de Rabuteau modifiée par Richet établit qu'à molécule égale les métaux sont d'autant plus toxiques que leur poids atomique est plus élevé.

Pour les corps de la chimie organique les recherches de Dujardin-Baumetz et Bardet, Rottenstein et Bourcart, Baumann, etc.(2) ont montré l'influence de certains groupements atomiques qui introduits dans un composé en modifient l'action physiologique dans un sens déterminé, toujours le même.

Ces auteurs s'étaient adressés à des animaux assez élevés dans la série animale; d'autres recherchèrent les variations de toxicité non plus sur des vertébrés, mais sur des êtres inférieurs, levures, bactéries. Ainsi firent

(1) Fränkel : *Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischen Aufbau und Wirkung*. Berlin, 1901.

(2) Pour cet historique, voir : Roger, *Les intoxications*. Traité de pathologie générale, tome I, p. 870, Paris, 1895.

DUCLAUX (1), qui étudia l'influence des groupements carbonyle et hydroxyle, CARNELLEY et FREW qui recherchèrent les modifications dues à l'isomérie.

Mais ces recherches pour nombreuses qu'elles aient été, n'ont pas abouti à des résultats certains. En ce qui concerne en particulier les corps de la chimie organique, dont nous nous occuperons seulement, les règles que l'on a établies ne s'appliquent qu'à des groupes de corps très limités, et aucune loi générale n'a pu être formulée.

Le problème est d'ailleurs excessivement complexe. Non seulement on ne peut comparer les résultats obtenus en expérimentant sur les microbes à ceux fournis par les recherches portant sur des êtres plus élevés en organisation, mais la toxicité varie aussi suivant chaque espèce animale, et pour un même animal suivant la voie d'introduction du poison. De plus, nous ne possédons la plupart du temps que des notions incomplètes sur la constitution intime des substances toxiques que nous employons : tel est le cas pour les poisons minéraux, et la plupart des poisons organiques, comme les alcaloïdes, les toxines, etc. Seuls les produits préparés par synthèse peuvent nous fournir une base certaine, la forme de la molécule toxique nous étant alors bien connue. Or, cette forme de l'édifice moléculaire n'est peut-être pas sans influence sur la toxicité, surtout si l'on pense, comme EHRLICH l'admet pour les toxines, que la toxicité se réduit en dernière analyse à la combinaison de deux groupements moléculaires, appartenant l'un au corps toxique, l'autre à l'organisme.

C'est en nous basant sur ces considérations, que nous avons repris l'étude de cette question. Nous nous sommes servis de composés organiques de complication peu élevée et de constitution chimique bien connue. Nous avons été amené ainsi à choisir le benzène qui joint à l'avantage de posséder une formule simple celui d'avoir un édifice moléculaire bien défini. Après avoir déterminé la toxicité de ce corps, nous avons recherché comment variait son action, quand on remplace un ou plusieurs atomes d'hydrogène de sa molécule par différents radicaux.

Pour l'étude de ces différents corps, nous avons employé une méthode toujours identique; les résultats ne peuvent en effet être comparables qu'à condition de se servir toujours de la même espèce animale et de la même voie de pénétration. Nous avons fait choix du cobaye, et nous avons injecté nos solutions dans le péritoine.

Cette voie nous a paru préférable à la voie sous-cutanée par laquelle

(1) DUCLAUX : Traité de microbiologie, tome III, p. 513.

l'absorption est lente et variable, et à la voie veineuse où certaines substances provoquent des coagulations sanguines qui peuvent troubler les résultats. Aucun de ces inconvénients n'est à craindre quand on utilise la séreuse péritonéale; le liquide qu'on y a déposé est absorbé rapidement et sans danger. Parfois quand la quantité injectée est considérable et que le liquide est irritant, on constate dès le moment de l'injection quelques mouvements convulsifs qui cessent bientôt; quelquefois les muscles de l'abdomen présentent un véritable spasme. Mais il s'agit de phénomènes passagers, dus vraisemblablement à un réflexe parti du péritoine; ils sont toujours facilement rattachés à leur cause, en raison de leur soudaineté et de leur apparition au moment même de l'injection avant que l'absorption ait pu se produire.

Nous avons ainsi déterminé la toxicité de 30 corps; avec chacun d'eux nous avons fait un grand nombre d'expériences. Outre les tâtonnements inévitables dans la détermination d'une dose toxique, il est indispensable de répéter plusieurs fois la même dose afin de se mettre à l'abri de certaines erreurs dues à des variations de résistance individuelle.

Tous nos résultats ont été rapportés au kilogramme d'animal, et exprimés en molécules-grammes; ainsi seulement on peut comparer entre eux les chiffres obtenus. Pourtant la résistance n'est pas nécessairement proportionnelle au poids. CLAUDE BERNARD (1) s'est déjà élevé contre cette méthode; comme il le fait remarquer, il faudrait pour être exact rapporter la toxicité non au kilo du corps de l'animal pris en masse, mais au kilo de l'élément sur lequel agit le poison; et il resterait encore d'autres conditions dont il faudrait tenir compte et qui varient suivant l'âge, la taille, l'état de digestion, etc. Pour éviter ces causes d'erreur, nous nous sommes servis autant que possible d'animaux de poids moyen; nous les utilisions quand ils avaient déjà séjourné au laboratoire depuis vingt-quatre heures au moins, afin qu'ils aient eu le temps de se nourrir suffisamment. Enfin nous avons écarté soigneusement les femelles pleines; quand par hasard à l'autopsie nous avons trouvé des fœtus dont l'existence nous avait échappé pendant la vie, nous avons retranché le poids des fœtus de celui de l'animal.

Parmi les trente substances que nous avons injectées, dix l'ont éte en nature, à l'état liquide; dix huit autres en solution aqueuse à 10 %, deux enfin en solution à 5 %. Toutes nos solutions ont été faites dans la soude;

(1) CL. BERNARD : *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, édition Delagrave, p. 215.



beaucoup de ces corps ne sont en effet solubles qu'à la faveur de cet alcali. Nous avions soin d'employer toujours la même quantité de soude, afin qu'un excès d'alcali ne vienne pas changer nos résultats. Enfin, nous nous sommes toujours servis de solutions préparées au moment même de l'usage; beaucoup de ces solutions s'altèrent en effet dès les premières heures qui suivent le moment où elles ont été préparées.

Tels sont les principes généraux qui nous ont conduit dans la détermination de la toxicité de ces substances. Il était important d'y insister, car l'inobservance de ces règles peut mener à des résultats différents.

Nous étudierons successivement la toxicité du benzène, puis celle des dérivés monosubstitués, disubstitués tri- et tétrasubstitués.

I. Toxicité du benzène.

L'un de nous(1), dans un travail antérieur, a déterminé la toxicité du benzène en injections sous-cutanées; par cette voie, la mort arrive à la suite de l'injection de 3 cc. soit 2,697 gr. du produit; les premiers accidents n'apparaissent que quand on a introduit 2,3 c.c. soit 2,06 gr. Ayant adopté pour notre série actuelle de recherches la voie péritonéale, il était nécessaire de fixer la toxicité du benzène dans ces nouvelles conditions. Les chiffres que nous avons trouvé, sont notablement différents de ceux qu'avaient fourni les expériences antérieures. Quand on injecte le benzène dans le péritoine, il suffit en effet de 0,73 c.c., soit 0,656 gr., soit 0,0084 mol.-gr. par kilogramme d'animal pour amener la mort. Il faut donc une quantité de benzène 4 fois plus forte pour tuer un cobaye quand on fait l'injection sous la peau, au lieu de la faire dans le péritoine. Ce fait montre bien toute l'importance de la voie de pénétration.

Les symptômes observés à la suite de l'injection sont les suivants: après un intervalle de temps variant de trois à cinq minutes, un tremblement généralisé apparaît. C'est d'abord seulement quelques trémulations musculaires survenant à intervalles plus ou moins espacés; puis les secousses se rapprochent, tous les muscles sont en mouvement, et l'animal, incapable de se tenir debout, s'affaisse sur la table ou tombe sur le côté. Alors les membres sont agités de mouvements très rapides et d'une amplitude assez grande; les muscles du tronc, de la face sont soulevés par des contractions incessantes. Le larynx lui-même peut être intéressé et l'animal laisse entendre de temps à autre des cris rauques.

(1) CHASSEVANT : *Action antiseptique et physiologique du benzène*. Archives de pharmacodynamie, tome II, p. 235.



Bientôt et malgré que les convulsions continuent avec la même intensité, un nouveau symptôme apparaît; les muscles perdent en effet leur tonicité habituelle; si on saisit l'animal dans les deux mains, on peut ployer son corps dans divers sens beaucoup plus facilement qu'on ne le fait avec un cobaye normal; on peut mettre la tête en contact avec le train postérieur; des rapprochements qu'on n'aurait pu réaliser à l'état normal sont devenus possibles. Or c'est le tonus musculaire qui, dans les conditions ordinaires, est une des causes principales de la limitation des mouvements. Il faut donc admettre qu'il y a ici une diminution considérable, on peut même dire une suppresion de ce tonus, malgré les contractions musculaires que déterminent les convulsions. Ces contractions sont uniquement cloniques, il n'y a pas comme avec d'autres poisons convulsivants des phases de tonisme; et non seulement le tonisme n'est pas exagéré par l'intoxication, mais le tonus normal est aboli. Cette hypotonie ne débute pas en même temps que les convulsions; elle apparaît seulement quand celles-ci existent depuis déjà longtemps, quarante minutes après l'injection dans un cas. En tout cas, il ne s'agit pas là d'un phénomène agonique, terminal; dans le cas que nous venons de citer, il existait déjà deux heures et demie avant la mort; il peut se montrer aussi dans les cas qui guérissent, il disparaît alors avant la fin des secousses musculaires.

Contrastant aussi avec les convulsions, il est un autre symptôme déterminé par l'intoxication benzénique, nous voulons parler de l'hypothermie. Celle-ci apparaît en effet quand les convulsions sont intenses et généralisées; dans un cas 76 minutes après l'injection, au moment où la crise convulsive était à son apogée, la température était descendue à 33°5; dans un autre, 52 minutes après l'injection, elle était de 35°2. Elle existe aussi dans le cas où les mouvements sont peu marqués; le thermomètre descend à 35°8 et même à 30°2 6 heures après l'injection. La température peut descendre très bas, même dans les cas qui guérissent : ainsi chez un cobaye (cobaye XV) qui avait reçu du benzène dissout dans l'huile, la température était encore de 38°1, 18 minutes après l'injection, 47 minutes après elle était de 35°4, et le tremblement était encore intense; enfin 72 minutes après elle était à 33°5; à ce moment l'animal tremblait moins et cherchait à se relever; enfin, 6 heures après l'injection, l'animal paraissait tout à fait remis et bien portant, et pourtant le thermomètre ne marquait encore que 37°4.

L'abaissement de la température n'est pas le seul phénomène qui permet de reconnaître la thermométrie; on observe en effet qu'il faut laisser l'instrument en place pendant très longtemps pour que le maximum soit

atteint; en général le mercure franchit rapidement une grande étendue de la tige, mais les derniers degrés ne sont parcourus que très lentement; pendant cinq minutes au moins, une ascension légère a lieu, et si on retire le thermomètre trop tôt, au bout d'une à deux minutes comme on a coutume de le faire chez les animaux fébricitants, on risque de noter une température inférieure à la température véritable. Ainsi il y a diminution de la quantité de chaleur émise dans l'unité de temps, c'est-à-dire diminution du pouvoir calorimétrique de l'animal.

Avec la dose toxique ces phénomènes se continuent jusqu'à la mort de l'animal. La température baisse de plus en plus; l'hypotonie musculaire est complète. Par contre le tremblement diminue dans les derniers moments; mais, s'il devient moins accentué, il persiste pourtant jusqu'à la fin, c'est-à-dire pendant 5 à 6 heures.

Quand la dose injectée est inférieure à la dose mortelle, les accidents sont moins marqués. Déjà avec la dose limite que nous indiquons, la crise convulsive n'est en général qu'ébauchée; il y a un peu de tremblement, quelques secousses musculaires qui cessent bientôt.

L'hypothermie ne fait jamais défaut. Elle peut être marquée même avec des doses faibles, mais il est surtout intéressant de signaler son existence dans le cas où la crise convulsive est intense; au lieu de l'hyperthermie que l'on observe avec d'autres poisons convulsivants comme la strychnine, ici toujours, même au plus fort de la crise, c'est l'abaissement de la température et un abaissement marqué que l'on constate Cette absence d'hyperthermie est à rapprocher de l'absence de tonisme; il semble que les convulsions cloniques n'aient pas de tendance à élever la température.

Les convulsions et l'hypotonie peuvent aussi se rencontrer avec de faibles doses. Souvent on note seulement du tremblement, quelques secousses musculaires, quelques trémulations plus ou moins passagères; ou bien la crise convulsive se produit mais plus tardivement, une demie heure après l'injection. L'action sur le système musculaire n'est donc jamais complètement abolie; si dans un cas nous n'avons observé ni convulsions ni tremblement, l'autopsie nous a révélé une hémorragie péritonéale abondante qui a pu influer sur l'évolution des phénoménes.

En général, avec la dose toxique que nous indiquons, la mort arrive en 8 à 9 heures de temps. Des doses plus fortes, 1 à 2 c.c. par kilogramme, déterminent la mort en moins de 3 heures, après une forte crise convulsive et une hypotonie complète.

Si au lieu de l'injecter pure, on dilue le benzène dans l'huile, on

obtient des résultats un peu différents; avec une dilution au tiers, il faut une quantité correspondant à 1 c.c. de benzène par kilogramme pour tuer le cobaye. Des doses plus faibles, 0,75 c.c. ou même 0,90 c.c., ne déterminent que des phénomènes passagers; même un gros cobaye de 720 gr. n'eut pas de tremblement avec cette dose de 0,75 c.c. par kilogr.; mais un petit cobaye de 390 gr. eut une crise convulsive intense. Même avec les doses mortelles, le tremblement apparaît plus tard que quand on injecte le benzène pur; il ne se montre que 5 à 6 minutes après l'injection, quelquefois plus tard. Ainsi il semble que l'huile entrave l'absorption du benzène et retarde l'apparition des symptômes. C'est probablement à cette même cause qu'est due la diminution de la toxicité; le poison arrivant plus lentement dans l'organisme a le temps de s'éliminer; à doses égales, il ne se trouve à aucun moment dans l'économie en même quantité, si bien que la dose toxique limite est reportée plus haut.

L'*autopsie* des animaux révèle des lésions multiples. A l'ouverture de l'abdomen se dégage une forte odeur de benzène; le péritoine apparaît lisse, brillant; parfois il contient un peu de liquide rougeâtre; la séreuse pariétale est congestionnée et présente même parfois de petites ecchymoses. Les différents organes abdominaux sont congestionnés, le foie présente parfois des taches blanchâtres, opalines; les reins, le pancréas, les surrénales sont d'un rouge plus ou moins foncé Si on ouvre l'estomac et l'intestin, on trouve sur la face interne de ces organes des lésions beaucoup plus importantes. La muqueuse de l'estomac présente au niveau de la grande courbure des taches brunâtres, parfois des ecchymoses, ou même de véritables ulcérations disposées le long de l'artère qui suit cette courbure; ces ulcérations sont allongées dans le sens de l'artère, et situées de chaque côté de son parcours. Ces lésions existent aussi bien dans le cas où la dose a été élevée (2 c.c. par kilogr.), que dans ceux où la dose était voisine de la quantité minima capable de donner la mort. Elles se rencontrent aussi bien dans les cas où le benzène a été injecté pur que quand on l'a dilué dans l'huile. Elles sont toujours localisées à la face muqueuse de l'organe; du côté de la séreuse il y a seulement de la congestion, parfois des taches ecchymotiques. Elles ne sont donc pas en rapport avec une action directe du benzène sur le tube digestif; elles sont au maximum au niveau de l'estomac, tandis que l'intestin en rapport immédiat avec la piqûre ne présente que de la congestion. Leur localisation si particulière par rapport aux artères de l'estomac indique bien qu'elles sont dues à l'élimination du poison par la muqueuse gastrique.

Ainsi l'intoxication aiguë par le benzène se traduit par des symptômes

révélant l'atteinte du système nerveux, *convulsions, hypotonie, hypothermie*, symptômes qui entraînent la mort quand la dose est suffisante. Mais le système nerveux n'est pas le seul appareil qui soit touché; le tube digestif est toujours intéressé, et les lésions qu'on y rencontre à l'autopsie paraissent dues à un effort de l'organisme pour éliminer le poison.

Nous pouvons maintenant étudier les modifications qu'apporte à la toxicité du noyau benzène la substitution à un atome d'hydrogène de différents radicaux.

Protocoles des expériences faites avec le benzène.

a) BENZÈNE PUR.

Cobaye I, 300 gr.

10 h. 15′. Injection de 0,8 c.c., soit 2 c.c. par kilogr.

10 h. 18′. Quelques légères trémulations qui vont en augmentant.

10 h. 30′. L'animal est affaissé sur la table; les mouvements sont très rapides mais peu amples.

10 h. 45′. L'animal est couché sur le côté, les mouvements continuent.

12 h. Même état.

1 h. L'animal est mort (survie 2 h. 45′).

Autopsie : péritoine dépoli ne contenant pas de sang épanché; congestion des anses intestinales et des reins. L'estomac présente au niveau de sa face muqueuse le long de la grande courbure des taches brunâtres et une surface déprimée, blanchâtre.

Cobaye II, 405 gr.

10 h. 10′. Injection de 0,4 c.c., soit 1 c.c. par kilogr.

10 h. 15′. Quelques mouvements dans les membres.

10 h. 30′. L'animal est affaissé sur la table et présente des mouvements convulsifs.

10 h. 38′. L'animal tombe sur le côté, mais arrive encore à se relever.

10 h. 42′. L'animal tombe de nouveau sur le côté, et ne peut plus se relever; les mouvements continuent très rapides.

11 h. 45′. Même état; hypotonie musculaire.

1 h. 05′. Mort (survie 2 h. 55′).

Autopsie : péritoine viscéral un peu congestionné. L'estomac présente le long de la grande courbure une série de taches brunâtres allongées dans le sens de l'artère et disposées de chaque côté; au niveau de ces taches, la muqueuse est déprimée. Le foie présente quelques taches blanchâtres, opalines, à sa surface. Les reins, le pancréas sont un peu congestionnés.

Cobaye III, 665 gr.

10 h. 29′. Injection de 0,5 c.c., soit 0,75 c.c. par kilogr.

10 h. 40′. Trémulation musculaire.

10 h. 45′. Le tremblement n'est pas très intense; de temps en temps une secousse plus forte.

11 h. Le tremblement est beaucoup plus accentué; l'animal est affaissé sur la table.



11 h. 45'. Toujours même état. Temp. 33°5.
2 h. L'animal est toujours affaissé; les mouvements sont moins intenses.
3 h 42'. Mort (survie 5 h. 13').

Autopsie : Liquide hémorragique dans le péritoine; odeur de benzène; taches ecchymotiques sur le péritoine pariétal. L'estomac ne présente pas d'ulcération; dilatation des veines de l'estomac et de l'intestin. Foie pâle. Rein paraît normal.

Cobaye IV, 610 gr.

10 h. Injection de 0,45 c.c., soit 0,73 c.c. par kilogr.
Pas de convulsions; à 11 h., l'animal est affaissé sur la table. C'est le seul de nos animaux injectés avec le benzène qui n'ait pas présenté de convulsions.
2 h. Mort (survie 4 heures).

Autopsie : hémorragie dans le péritoine, sang noir liquide et caillots sur le foie; poumons exsangues. Muqueuse d'estomac congestionnée.

Cobaye V, 685 gr.

10 h. 23'. Injection de 0,5 c.c., soit 0,73 c.c. par kilogr.
11 h. Quelques mouvements musculaires; pas de grande crise convulsive.
11 h. 15'. Même état; temp. 35°8.
4 h. 20'. Temp. 30°2.
Mort après 6 1/2 h du soir, en plus de 8 heures.

Autopsie : péritoine congestionné avec ecchymoses sur la paroi; muqueuse de l'estomac congestionné avec de nombreuses ulcérations dans la portion pylorique. Reins congestionnés. Foie et poumons : normaux.

Cobaye VI, 570 gr.

3 h. 39'. Injection de 0,4 c.c., de benzène pur, soit 0,72 c.c. par kilogr.
3 h. 58'. Temp. 38°3.
4 h. 02'. Quelques légères trémulations musculaires qui augmentent ensuite.
4 h. 10'. Tremblement généralisé mais peu intense; de temps en temps un mouvement plus violent secoue le corps entier. Temp. 38°25.
4 h. 30'. Tremblement toujours peu marqué; le train postérieur est affaissé, mais l'animal se tient sur ses pattes de devant.
4 h. 40'. Temp. 37°7. Tremblement diminue; à peine légères trémulations de la tête.
Survie. Mort 3 jours après : peritonite, perforations intestinales.

Cobaye VII, 565 gr.

10 h. 40'. Injection de 0,4 c.c. de benzène pur, soit 0,70 c.c. par kilogr.
11 h. 10'. Tremblement léger. Temp. 38°1.
4 h. 15'. Temp. 38°. Bon état.
Survie.

Cobaye VIII, 635 gr.

11 h. 17'. Injection de 0,35 c.c. de benzène pur, soit 0,55 c.c. par kilogr.
11 h. 40'. Légers frissonnements; temp. 38°5.
11 h. 55'. Tremblement un peu plus fort.
5 h. 35'. Bon état. Temp. 39°.
Survie.



Cobaye IX, 530 gr.

10 h. 40'. Injection de 0,25 c.c. de benzène pur, soit 0,5 c.c. par kilogr.
11 h. 15'. Temp. 36°8; légère trémulation de tout le corps.
5 h. 20'. Bon état. Temp. 38°.
Survie.

b) BENZÈNE EN SOLUTION DANS L'HUILE AU TIERS.

Cobaye X, 600 gr.

10 h. 07'. Injection de 5,4 c.c. de solution huileuse de benzène au tiers, soit 3 c.c. de benzine par kilogr.
10 h. 12'. Quelques mouvements musculaires.
10 h. 23'. Tremblement généralisé, mais les mouvements ne sont pas très étendus; animal complètement affaissé.
12 h. Même état.
Mort à 1 h.; survie moins de 3 heures.

Autopsie : épanchement sanguinolent dans le péritoine; traces d'huile. Large ecchymose sur la paroi antérieure de l'estomac, et une autre le long de la grande courbure.

Cobaye XI, 520 gr.

10 h. 02'. Injection de 1,5 c.c. de l'huile benzinée, soit 1 c.c. de benzène par kilogr.
10 h. 08'. Début des mouvements.
10 h. 15'. Tremblement intense; l'animal tombe sur le côté.
10 h. 25'. Animal complètement affaissé; tremblement généralisé, hypotonie musculaire complète.
11 h. 40'. Même état.
Mort à 1 h. 15'; survie 3 h. 13'.

Autopsie : péritoine congestionné contenant encore un peu d'huile et répandant l'odeur du benzène. Muqueuse de l'estomac congestionné sans ulcérations. Reins : pâles avec piqueté violet. Surrénales congestionnées.

Cobaye XII, 550 gr.

10 h. 38'. Injection de 1,5 c.c. d'huile au benzène, soit 0,9 c.c. par kilogr.
11 h. 10'. Tremblement généralisé, léger, existant depuis 20 minutes environ.
11 h. 25'. Temp. 36°7; le tremblement augmente.
11 h. 45'. Tremblement généralisé intense; hypotonie complète.
12 h. 40'. Les mouvements ont complètement cessé.
4 h. 45'. Temp. 38°7. Bon état.
Survie.

Cobaye XIII, 720 gr.

10 h. 8'. Injection de 1,6 c.c. d'huile benzinée, soit 0,75 c.c. par kilogr.
Pas de tremblement.
Survie; amaigrissement.

Cobaye XIV, 390 gr.

10 h. 10'. Injection de 0,87 c.c. d'huile benzinée, soit 0,75 c.c. par kilogr.
10 h. 18'. Trémulation musculaire légère, ayant débuté, il y a quelques minutes.
10 h. 45'. Tremblement généralisé intense.
11 h. 45'. Le tremblement continue toujours; pas d'hypotonie marquée. Temp. 38°4.
1 h. Bon état.
Survie.

Cobaye XV, 565 gr.

10 h. 28'. Injection de 0,8 c.c. d'huile benzinée, soit 0,5 c.c. par kilogr.
10 h. 33'. Début du tremblement musculaire.
10 h. 40'. Tremblement généralisé, intense.
10 h. 46'. Même état; mais le cobaye est affaissé sur la table; hypotonie marquée sans être complète. Temp. 38°1.
11 h. 20'. Temp. 35°2; les mouvements continuent.
11 h. 30'. Continuation du tremblement; hypotonie complète.
11 h. 40'. Le tremblement continue, mais l'animal cherche à se relever sans y parvenir encore. Temp. 33°5.
1 h. Bon état. L'animal est debout et marche.
4 h. 25'. Bon état. Temp. 37°4.
Survie.

II. Toxicité des dérivés monosubstitués.

A) Dérivés hydrocarburés.

1° *Toluène* $C_6H_5CH_3$.

Le tableau de l'intoxication par le toluène ressemble en beaucoup de points à celui que détermine l'injection du benzène; il y a pourtant un certain nombre de différences.

La toxicité du toluène est plus élevée que celle du benzène. Le chiffre exact est assez difficile à donner en raison de la variabilité des résultats obtenus; pourtant nous n'avons jamais observé de mort immédiate avec des doses inférieures à 0,50 c.c. par kilogramme d'animal. Sur neuf cobayes ayant reçu des doses variant de 0,50 c.c. à 1 c.c., cinq sont morts en quelques heures. Quatre autres ont survécu : une série de trois cobayes injectés le même jour avec des doses de 0,56 c.c., 0,62 c.c. et 0,85 c.c. par kilogramme, et un quatrième qui reçut 0,75 c.c. par kilogramme d'un toluène purifié; en même temps que ce dernier animal, deux autres avaient été injectés avec 0,61 c c. et 0,53 c.c. de ce même échantillon; or ces deux derniers seuls moururent, le premier survécut après avoir présenté seulement de l'abaissement de la température. Des doses inférieures, 0,46 c.c., 0,30 c.c., ont encore tué des cobayes, non plus dans les premières heures qui

suivent l'injection, mais en deux jours. Il y a donc de notables différences dans l'action du toluène sur le cobaye; certains animaux résistent à des doses supérieures à celle qui tue habituellement. Cette variabilité se manifeste encore dans ce fait, que le temps de survie n'est pas toujours en rapport avec la quantité injectée; ainsi, un cobaye ayant reçu 2 c.c. par kilogramme, résista plus de 9 heures, tandis que d'autres qui n'en avaient eu que 0,5 c.c ou 0,6 c.c., succombaient en 5 à 8 heures. Nous avons pris comme dose toxique limite le chiffre de 0,50 c.c. par kilogramme, soit 0,441 gr. ou 0,0047 mol.-gr.

Si le produit est injecté en solution huileuse, la toxicité est notablement abaissée; la mort n'arrive alors que pour une quantité, égale à 1 c.c. par kilogramme, soit 0,882 gr., soit 0,0094 milligr.; les doses de 0,9 c.c., 0,75 c.c., 0,5 c.c. sont suivies de survie.

Les symptômes observés sont le tremblement, l'hypotonie et l'hypothermie. Mais le tremblement est ici beaucoup moins marqué qu'avec le benzène; c'est un symptôme qui devient tout à fait secondaire; il n'apparaît que tardivement; dans un cas, les secousses musculaires ne se montrèrent que quarante minutes après l'injection, et le tremblement ne devint intense que trente cinq minutes plus tard. Parfois tout se borne à quelques secousses dans le train postérieur. Enfin, même dans des cas mortels, le tremblement peut faire totalement défaut. Peu de temps après l'injection, l'animal se met en boule; il reste immobile, le poil hérissé, le train postérieur affaissé; mis sur le côté, il ne cherche pas à se relever; il y a comme une sorte de paresse musculaire sans pourtant paralysie véritable; puis, dans certains cas, apparaissent quelques secousses musculaires ou même du tremblement, ou bien le tableau reste le même jusqu'à la mort de l'animal.

L'hypotonie musculaire est aussi moins marquée; l'animal peut rester debout; il ne tombe pas toujours sur le côté. L'hypotonie paraît marcher de pair avec le tremblement, et existe surtout dans le cas où celui-ci est bien marqué.

Par contre, l'hypothermie est constante; vingt minutes après l'injection, la température descend de 38°2 à 35°; une heure après elle arrive à 33°5. Chez un cobaye qui se remit de son intoxication, nous avons constaté une heure après l'injection une température de 33°6. Comme dans l'intoxication par le benzène, non seulement la température est abaissée, mais le pouvoir calorimétrique est diminué dans de grandes proportions.

A l'autopsie, le péritoine apparaît congestionné, rempli parfois d'un liquide rougeâtre; l'estomac et l'intestin sont aussi fortement injectés; la

muqueuse gastrique est rouge; mais ordinairement les lésions se bornent à ce que nous venons de signaler; dans un cas seulement nous avons constaté de petites ulcérations superficielles à fond rouge.

Protocoles des expériences faites avec le toluène.

a) Toluène pur.

Cobaye XVI, 505 gr.

10 h. 42′. Injection de 1 c.c. de toluène pur dans le péritoine, soit 2 c.c. par kilogr.
11 h. 10′. Tremblement peu marqué, commençant seulement maintenant.
2 h. 30′. Tremblement léger; pas d'hypotonie.
4 h. L'animal tombe sur le flanc; tremblement.
7 h. Même état; abaissement de température.
Mort; survie plus de 9 heures.

Autopsie : pas de liquide dans le péritoine; rien à l'estomac ni aux intestins; reins violacés; foie présente des plaques brunâtres.

Cobaye XVII, 415 gr.

10 h. 26′. Injection de 0,4 c.c. de toluène, soit 1 c.c. par kilogr.
10 h. 45′. Temp. 35°.
10 h. 50′. Animal absorbé, affaissé sur ses pattes; pas de tremblement.
11 h. 5′. Quelques secousses musculaires.
11 h. 15′. Diminution du tonus musculaire.
11 h. 20′. Secousses musculaires plus fréquentes. Temp. inférieure à 33°5.
11 h. 40′. Secousses musculaires fréquentes et intenses.
Mort à 1 h. Survie : moins de 2 1/2 h.

Autopsie : péritoine congestionné, rouge. Muqueuse de l'estomac normale. Reins congestionnés. Surrénales et foie : normaux.

Cobaye XVIII, 470 gr.

10 h. 10′. Injection de 0,4 c.c., soit 0,85 c.c. par kilogr.
Survie.

Cobaye XIX, 525 gr.

10 h. 22′. Injection de 0,4 c.c. de toluène pur, soit 0,75 c.c. par kilogr.
10 h. 50′. Temp. 37°1.
11 h. 40′. Temp. 34°. Pas de tremblement; l'animal a de la peine à se redresser quand on le met sur le dos.
5 h. Animal absorbé; poil hérissé. Temp. inférieure à 33°.
Mort à 6 1/2 h. Survie 8 heures.

Autopsie : péritoine contient un peu de liquide légèrement teinté. Reins congestionnés.

Cobaye XX, 530 gr.

11 h. 50′. Injection de 0,4 c.c. de toluène (purifié au laboratoire) soit 0,75 c.c. par kilogr.
2 h. 30′. Tremblement léger; animal en boule.
5 h. 45′. Temp. 36°5.
Survie.

Cobaye XXI, 560 gr.

10 h. 26'. Injection de 0,35 c.c., soit 0,62 c.c. par kilogr.

11 h. 40'. Temp. 38°2.

4 h. 15'. Temp. 38°4.

Survie.

Cobaye XXII, 490 gr.

11 h. 50. Injection de 0,3 c.c. de toluène purifié au laboratoire, soit 0,61 c.c. par kilogr.

1 h. 30'. Tremblement léger, animal en boule.

Mort à 4 heures. Survie 4 h. 10'.

Autopsie: estomac congestionné: muqueuse congestionnée sans ulcérations. Intestin grêle et reins congestionnés.

Cobaye XXIII, 535 gr.

10 h. 43'. Injection de 0,3 c.c. de toluène, soit 0,56 c.c. par kilogr.

11 h. 45'. Temp. 38°9.

4 h. 45'. Bon état. Temp. 38°.

Survie.

Cobaye XXIV, 470 gr.

11 h. 50'. Injection de 0,25 c.c. de toluène purifié au laboratoire, soit 0,53 c.c. par kilogr.

1 h. 30'. Tremblement léger; animal en boule.

5 h. 45'. Temp. inférieure à 35°.

Mort dans la nuit.

Cobaye XXV, 600 gr.

10 h. 41'. Injection de 0,3 c.c. de toluène, soit 0,5 c.c. par kilogr.

11 h. 18'. Temp. 35°2.

11 h. 30'. Animal immobile, poil hérissé, quelques frissonnements.

5 h. 30'. Temp. 25°; quelques secousses musculaires; hypotonie complète.

Mort à 6 h. 30'; température à ce moment 21°. Survie 7 3/4 h.

Autopsie : Péritoine congestionné, contient un liquide teinté, à odeur de toluène; estomac congestionné; muqueuse congestionnée avec quelques petites ulcérations à fond rouge. Foie: placards jaunâtres. Reins violacés. Surrénales, pancréas congestionnés.

Cobaye XXVI, 760 gr.

10 h. 2'. Injection de 0,35 c.c. de toluène pur, soit 0,46 c.c. par kilogr.

4 h. 50'. Temp. 35°3.

5 h. 45'. Temp. 36°2.

Mort au bout de 48 heures, de péritonite.

Cobaye XXVII, 490 gr.

11 h. 19'. Injection de 0,15 c.c. de toluène, soit 0,3 c.c. par kilogr.

11 h. 36'. Temp. 37°9.

5 h. 30'. Animal en boule; temp. 37°9.

Mort deux jours après; pas de péritonite.

Cobaye XXVIII, 520 gr.

10 h. 55'. Injection de 0,15 c.c. de toluène, soit 0,3 c.c. par kilog.

11 h. 30'. Temp. 36°7.

5 h. 20'. Temp. 37°4.

Survie; mort après 4 jours; péritonite.

b) Toluène en solution dans l'huile au tiers.

Cobaye XXIX, 505 gr.

10 h. 40'. Injection de 4,5 c.c. d'huile au toluène, soit 3 c.c. de toluène par kilogr.

10 h. 55'. Quelques trémulations légères; tendance à rester dans la position où on le met.

11 h. 45'. Animal absorbé; trémulations légères.

2 h. 30'. Tremblement très rapide des quatre membres; l'animal est tombé sur le flanc.

2 h. 53'. Les mouvements cessent.

3 h. 10'. Mort. Survie 4 h. 30'.

Autopsie : liquide sanguinolent à odeur de toluène dans le péritoine. Congestion des reins; foie brunâtre. Estomac : normal.

Cobaye XXX, 570 gr.

10 h. 35'. Injection de 1,7 c.c. d'huile au toluène, soit 1 c.c. de toluène par kilogr.

10 h. 53'. Temp. 36°5.

11 h. 05'. L'animal mis sur le côté ne cherche pas à se relever.

11 h. 10'. Léger tremblement musculaire généralisé; l'animal est affaissé sur la table.

11 h. 15'. Tremblement léger mais continuel, hypotonie musculaire.

11 h. 25'. Temp. inférieure à 33°5.

Mort à 3 h. 20'; survie 4 h. 45'.

Cobaye XXXI, 565 gr.

10 h. 30'. Injection de 1,5 c.c. d'huile au toluène, soit 0,9 c.c. de toluène pur par kilogr.

11 h. 20'. Temp. 36°6; animal absorbé, immobile.

4 h. 45'. Temp. 38°1. Bon état.

Survie.

Cobaye XXXII, 365 gr.

10 h. 17'. Injection de 0,8 c.c. d'huile au toluène, soit 0,75 c.c. de toluène pur par kilogr.

10 h. 55'. Bon état. Temp. 38°9.

11 h. 35'. Bon état. Temp. 38°6.

Pas de symptômes d'intoxication.

Cobaye XXXIII, 650 gr.

10 h. 43'. Injection de 0,95 c.c. d'huile au toluène, soit 0,5 c.c. par kilogr.

11 h. 05'. Temp. 35°8. Animal absorbé; pas de tremblement.

11 h. 25'. Temp. 34°8.

11 h. 45'. Temp. 33°6. Difficulté à se mouvoir.

4 h. 30'. Temp. 37°5. Bon état.

Survie.

2° *Ethylbenzène* $C_6H_5(C_2H_5)$.

L'éthylbenzène a une toxicité inférieure à celle du toluène, mais plus élevée encore que celle du benzène. Nous avons trouvé le chiffre de 0,66 c.c., soit 0,571 gr, soit 0,00539 mol.-gr.; ce chiffre même est plutôt un peu fort, et nous avons eu une mort avec une dose correspondant à 0,62 c.c. par kilogramme; mais dans ce cas la mort fut tardive; elle est survenue pendant la nuit, à un moment qui n'a pu être déterminé exactement; aussi avons-nous préféré admettre le chiffre de 0,66 c.c.

Aucun de nos animaux n'a eu de tremblement; parfois nous avons constaté quelques frissonnements ou même quelques secousses musculaires; mais ces symptômes sont encore moins accentués que dans l'intoxication par le toluène. Quelque temps après l'injection, l'animal se met en boule, le poil hérissé. Il n'y a pas d'hypotonie manifeste, et le cobaye ne tombe sur la table que quand la mort est proche. Si on prend la température, on constate toujours un abaissement marqué; dans un cas, dix sept minutes après l'injection, le thermomètre était descendu de 38°8 à 36°; une heure aprés, il était à 31°; enfin quatre heures 20 minutes après, il était à 29,1°; l'animal ne mourut qu'une heure et vingt minutes plus tard. Il est curieux de constater une hypothermie aussi marquée, compatible avec une survie aussi longue. Le benzène ne nous avait pas donné des abaissements thermométriques aussi considérables; le toluène non plus, sauf pourtant dans un cas (cobaye XXV). Avec de faibles doses, la température peut rester plusieurs heures à 36°5 et même s'abaisser à 35°; et la guérison survient encore dans ces cas. Comme avec le toluène et le benzène on observe une lenteur remarquable de la montée de la colonne mercurielle; il y a donc aussi abaissement du pouvoir calorimétrique.

A l'autopsie, le péritoine renferme un peu de liquide sanguinolent; souvent il présente des ecchymoses au niveau de son feuillet pariétal. L'estomac et l'intestin sont congestionnés. La muqueuse gastrique est rouge; nous y avons observé une fois des ecchymoses. Les reins sont congestionnés, le foie paraît peu altéré.

Protocoles des expériences faites avec l'ethylbenzène.

Cobaye XXXIV, 715 gr.

10 h. 5'. Injection de 0,55 c.c. d'ethylbenzène pur, soit 0,75 c.c. par kilogr. Temp. 38°8.
10 h. 22'. Animal immobile, poil hérissé. Temp. 36°.
11 h. 15'. Temp. 31°.
1 h. 30'. Animal absorbé.
2 h. 25'. L'animal tombe sur le flanc; temp. 29°1.
2 h. 49'. Trémulation des pattes.
3 h. 45'. Mort. Survie 5 h. 50'.

Autopsie : péritoine pariétal présente de petites ecchymoses; intestin congestionné; épanchement séro-sanguinolent à odeur d'éthylbenzène. Estomac congestionné sans ecchymoses. Pancréas congestionné. Cœur normal, poumons, reins normaux.

Cobaye XXXV, 525 gr.
11 h. 16'. Injection de 0,35 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,66 c.c. par kilogr.
11 h. 54'. Temp. 35°5.
4 h. 45'. L'animal est sur le flanc, froid.
5 h. 30'. Mort. Survie 6 h. 20'.
Autopsie : péritoine congestionné, ainsi que l'estomac, l'intestin, et les reins. La muqueuse de l'estomac est congestionnée, mais ne présente pas d'ulcérations. Foie : normal.

Cobaye XXXVI, 800 gr.
10 h. 32'. Injection de 0,5 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,62 c.c. par kilogr. Temp. 39°.
11 h. Temp. 37°1.
1 h. 40'. Temp. 33°6.
5 h. Animal abattu ; temp. inférieure à 33°.
Mort dans la nuit.
Autopsie : ecchymoses sur la muqueuse de l'estomac le long de la grande courbure ; foie et rein peu colorés; poumons congestionnés.

Cobaye XXXVII, 450 gr.
9 h. 59'. Injection de 0,25 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,55 c.c. par kilogr.
5 h. 15'. Temp. 35°.
Survie.

Cobaye XXXVIII, 670 gr.
10 h. 43'. Injection de 0,35 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,52 c.c. par kilogr.
11 h. 5'. Temp. 38°; quelques frissonnements.
11 h. 43'. Temp. 37°2.
4 h. 35'. Temp. 36°.
6 h. 45'. Temp. 37°5.
Survie.

Cobaye XXXIX, 385 gr.
10 h. 56'. Injection de 0,15 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,42 c.c. par kilogr. Temp. 37°8.
11 h. 05'. Frémissements légers.
11 h. 10'. Temp. 37°9.
11 h. 46'. Temp. 36°5.
4 h. 30'. Temp. 36°7.
6 h. 50'. Temp. 37°2. Survie.

3° *Cumène (isopropylbenzène)* $C_6H_5(C_3H_7)$

La toxicité du cumène est notablement inférieure à celle de l'éthylbenzène et aussi à celle du benzéne. La dose mortelle est seulement de



1,5 c.c. par kilogramme d'animal, soit 1,318 gr., soit 0,01098 mol.-gr. A cette dose, la mort est lente et ne survient qu'après huit heures. Avec des doses plus faibles, la mort tardive peut s'observer parfois; avec une dose de 1,3 c.c. par kilogramme un cobaye survécut, tandis qu'un second mourut en deux jours. Des doses plus faibles, 1 c.c. par kilogramme, peuvent aussi tuer en un jour ou deux; nous avons même eu un cas de mort chez un petit cobaye avec une dose correspondant à 0,75 c.c. par kgr. Nous observons ici une assez grande variabilité dans les résultats obtenus, mais toujours l'action est plus lente que celle du benzène et du toluène. Bien entendu, ces conclusions ne se vérifient qu'avec le cumène pur, exempt de terpène; si on emploie le cumène impur de commerce, la mort est beaucoup plus rapide.

Le cumène ne détermine ni tremblement, ni secousses musculaires; il ne donne pas non plus d'hypotonie. Le seul symptôme que l'on puisse noter est l'hypothermie, toujours très marquée; le thermomètre peut descendre à 28° et le cobaye survivre encore longtemps; dans un cas où la mort survint en deux jours, la température qui était de 31° le soir de l'injection, était encore le lendemain matin de 34,5°. Ainsi avec ces survies prolongées, on note des abaissements thermiques considérables et se maintenant longtemps.

A l'autopsie nous n'avons trouvé que de la congestion de l'intestin et de l'estomac, sans ulcération des muqueuses.

Protocoles des expériences faites avec le cumène (isopropylbenzène).

Cobaye XL, 465 gr.

9 h. 30'. Injection de 0,7 c.c. de cumène pur, soit 1,5 c.c. par kilogr.

5 h. Temp. 28°.

Mort dans la nuit.

Autopsie : pas d'ecchymoses sur le péritoine; pas de congestion d'intestin, ni d'estomac, ni des reins; foie brun avec des placards jaune clair.

Cobaye XLI, 460 gr.

9 h. 30'. Injection de 0,6 c.c. de cumène, soit 1,3 c.c. par kilogr.

5 h. Temp. 31°; animal en boule, poil hérissé.

Le lendemain matin, temp. 34°5.

Mort le surlendemain. Pas de péritonite.

Cobaye XLII, 560 gr.

9 h. 40'. Injection de 0,75 c.c. de cumène, soit 1,3 c.c. par kilogr. (Produit vérifié; exempt de terpène).

4 h. 40'. Temp. 35°; animal en boule.

Survie.

Cobaye XLIII, 530 gr.

9 h. 40'. Injection de 0,55 c.c. de cumène, soit 1 c.c. par kilogr.

3 h. 35'. Temp, 34°.

Survie; mort deux jours après.

Cobaye XLIV, 510 gr.

9 h. 30'. Injection de 0,5 c.c. de cumène, soit 0,98 c.c. par kilogr.

5 h. Temp. 29°.

Mort le lendemain.

Autopsie : pas de congestion de l'estomac ni de l'intestin; pas d'ecchymoses sur le péritoine.

Cobaye XLV, 490 gr.

9 h. 20'. Injection de 0,45 c.c. de cumène. soit 0,91 c.c. par kilogr.

5 h. 25'. Temp. 34°.

Survie; le lendemain matin, temp. 37,3°.

Cobaye XLVI, 590 gr.

12 h. Injection de 0,5 c.c. de cumène pur, soit 0,84 c.c. par kilogr.

6 h. Temp. 38°8.

Survie.

Cobaye XLVII, 600 gr.

10 h. 08'. Injection de 0,5 c.c. de cumène, soit 0,83 c.c. par kilogr.

6 h. 15'. Temp. 36°9.

Survie.

Cobaye XLVIII, 380 gr.

11 h. 20'. Injection de 0,3 c.c. de cumène soit 0,8 c.c. par kilogr. Temp. 39°3.

5 h. 30'. Temp. 37°6. Bon état.

Survie.

Cobaye XLIX, 450 gr.

9 h. 20'. Injection de 0,35 c.c. de cumène, soit 0,77 c.c. par kilogr.

5 h. 10'. Temp. 36°6.

Survie.

Cobaye L, 385 gr.

10 h. 51'. Injection de 0,3 c.c. de cumène, soit 0,75 c.c. par kilogr.

Quelques moments après l'injection, l'animal parait absorbé, immobile.

12 h. Temp. 30°.

3 h. 30'. L'animal tombe sur le flanc.

4 h. 15'. Mort. Survie 5 h. 15'.

Autopsie : péritoine pariétal rouge, ecchymotique; odeur de cumène. La muqueuse de l'estomac est rouge sans ulcérations; le foie est brun clair. Reins congestionnés.



Cobaye LI, 420 gr.
10 h. 04'. Injection de 0,3 c.c. de cumène, soit 0,7 c.c. par kilogr.
4 h. 45'. Temp. 35°5.
6 h. 15'. Temp. 36°3.
Survie.

Cobaye LII, 430 gr.
9 h. 20'. Injection de 0,3 c.c. de cumène, soit 0,69 c.c. par kilogr.
5 h. 05'. Temp. 36°8.
Survie : le lendemain matin la température de l'animal n'est que de 36°9; mort le quatrième jour ; rate volumineuse avec des foyers blanchâtres; foie présentant quelques granulations grises.

Cobaye LIII, 390 gr.
10 h. 20'. Injection de 0,20 c.c. de cumène, soit 0,51 c.c. par kilogr.
11 h. Temp. 36°2 ; animal affaissé, immobile.
4 h. 05'. Temp. 34°8.
Survie.

B) DÉRIVÉ HYDROXYLÉ.

4° *Acide phénique* $C_6H_5(OH)$.

La substitution d'un radical hydroxyle à un atome d'hydrogène du benzène, augmente considérablement la toxicité du noyau benzène. On peut même dire que l'acide phénique est toxique à toutes doses; il suffit d'injecter quelques gouttes et la solution à 10 % dans le péritoine pour déterminer la mort, mais une mort tardive (secondaire). Quand on injecte l'acide phénique dans le péritoine, les accidents evoluent en deux phases. Dans une première phase se déroulent les symptômes que nous avons déjà constaté dans l'intoxication par le benzène : convulsions, hypotonie, hypothermie ; la mort peut survenir pendant cette phase, si la dose est suffisante. Dans le cas contraire, les convulsions cessent, l'animal paraît se remettre, mais on le trouve mort le lendemain. L'autopsie permet de reconnaître des signes de péritonite plus ou moins intenses : congestion de la séreuse, fausses membranes, liquide sanguinolent dans lequel l'examen direct et la culture décèlent la présence de bacilles coliformes. De plus, les viscères abdominaux ont une couleur blanchâtre, opaline. Cette mort tardive est due à la péritonite constatée à l'autopsie ; cette péritonite microbienne paraît elle-même déterminée par l'action caustique du produit, action caustique démontrée directement par l'aspect des viscères ; c'est sans doute cette causticité qui, en altérant les parois intestinales, permet l'issue des microbes du tube digestif. Lorsque la dose d'acide phénique est plus faible, la péritonite évolue plus lentement, et la mort n'arrive qu'au bout

de quelques jours. Enfin si on injecte l'acide phénique en solution huileuse, l'action caustique directe sur le péritoine est complètement supprimée; alors l'animal remis de sa crise convulsive, est guéri définitivement.

Pour déterminer le chiffre de la toxicité, nous n'avons pas tenu compte de cette action secondaire; la causticité est en effet une propriété particulière au phénol dérivé hydroxylé monosubstitué du benzène; elle ne s'observe pas avec les autres dérivés. Seule l'action toxique immédiate, qui se traduit par des convulsions et de l'hypothermie peut être utilement comparée avec celle des autres composés. La dose toxique ainsi définie est de 0,30 gr. par kilogramme d'animal, soit 0,00319 mol.-gr., en solution aqueuse ; elle est de 0,40 gr. en solution dans l'huile.

Dans le tableau de l'intoxication par l'acide phénique, les convulsions occupent une place prédominante; elles apparaissent très rapidement, 1 1/2 à 2 minutes après l'injection. C'est d'abord un tremblement généralisé qui va en augmentant, les mouvements deviennent de plus en plus amples, et l'animal, ne pouvant plus se maintenir sur ses pattes, tombe bientôt sur le côté. La durée de la crise n'est pas très considérable; au bout de 20 à 40 minutes si la dose est faible, l'animal se relève; quelques trémulations persistent encore quelque temps, puis tout mouvement disparaît une demi-heure à une heure après l'injection. Quand la crise doit se terminer par la mort, les mouvements d'abord très marqués diminuent bientôt d'intensité, mais persistent néanmoins jusqu'à la fin; la mort arrive en une heure et demie environ avec la dose limite.

En même temps que les convulsions, on constate une atonie musculaire complète; le symptôme apparaît de bonne heure; le corps est mou, flasque, se laisse ployer en tous sens avec facilité. L'hypotonie peut même exciter dans le cas où l'animal guérit de sa crise; on le voit alors diminuer en même temps que les convulsions deviennent moins amples et moins rapides; et l'animal peut se relever.

L'*hypothermie* est un phénomène constant. Elle est peut-être moins marquée ici qu'avec le benzène, et surtout que dans le cas de ses dérivés hydrocarburés; ce fait peut être rapproché de l'intensité et de la précocité plus grande des convulsions. En tout cas l'hypothermie n'apparaît que lorsque les convulsions sont déjà commencées; dans un cas la température était encore à 38°2, sept minutes après l'injection alors que les convulsions étaient déjà intenses, et l'atonie musculaire absolue; vingt trois minutes après elle était à 35°. Dans un autre cas, le thermomètre marquait 37°6 douze minutes après l'injection, et 35°6, cinquante trois minutes après. Chez les cobayes qui guérissent de leur crise convulsive, la température

continue à s'abaisser même quand les convulsions ont disparu; dans un cas, elle était de 37° au moment où la crise était à son maximum, vingt et un minutes après l'injection, de 36°1 à la fin de la période convulsive et de 35°5 une heure et demie après l'injection, alors que l'animal paraissait remis.

L'autopsie faite aussitôt après la mort montre une congestion intense du péritoine viscéral et pariétal, des viscères abdominaux, en particulier des reins et des surrénales. Quant à l'estomac, sa muqueuse fut trouvée saine.

Ainsi le radical OH non seulement augmente la toxicté du noyau benzène, mais accentue son action convulsivante. La crise est plus rapide, plus intense; par contre elle est moins prolongée; la mort arrive au bout d'une heure et demie au lieu de 5 à 6 heures. Dans les cas qui guérissent, les convulsions ont encore une durée plus courte; mais elles existent même avec une dose très faible.

Le benzène au contraire ne donne une crise convulsive que quand il est injecté à dose suffisante pour causer la mort; les doses faibles ne déterminent pas de convulsions ou seulement quelques trémulations musculaires.

Protocoles des expériences faites avec l'acide phénique.

a) EN SOLUTION SODÉE A 10 %.

Cobaye LIV, 475 gr.

10 h. 12'. Injection de 1,4 c.c. soit 0,30 gr. d'acide phénique par kilogr. Trémulation presque immédiate.

10 h. 14'. L'animal tombe sur le côté; tremblement généralisé intense; corps complètement mou, flasque, hypotonie complète.

10 h. 19'. Temp. 38°2; mouvements peu étendus, diminuent d'intensité; atonie absolue.

10 h. 35'. Temp. 35°; mouvements peu intenses.

11 h. 15'. Temp. inférieure à 35°; mouvements peu accentués, atonie complète.

11 h 39'. Mort; le réflexe pupillaire était déjà disparue depuis quelques temps. Survie 1 h. 27'.

Autopsie : congestion très intense du péritoine viscéral, des reins surtout à droite, du pancréas, des poumons.

Cobaye LV, 500 gr.

10 h. 52'. Injection de 1,5 c.c. de la solution, soit 0,30 gr. par kilogr. Temp. 37°8 avant l'injection; début des convulsions au bout de 30".

10 h. 54' 30". Convulsions intenses; atonie musculaire complète; l'animal tombe sur le côté.

11 h. Mouvements moins intenses; atonie complète.

11 h. 05'. Temp. 37°6.

11 h. 17'. Temp. 36°7; atonie complete; mouvements assez intenses.
11 h. 45'. Temp. 35°6; même état.
12 h. Temp. inférieure à 35°; même état.
1 h. 35'. On trouve l'animal mort. Survie supérieure à 1 h. 10' et inférieure à 2 h. 20'.

Autopsie : reins violacés; pancréas et foie normaux; surrénales : quelques veinules dilatées.

Cobaye LVI, 395 gr.

10 h. 15'. Injection de 0,8 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr.
Presque aussitôt, tremblement généralisé; puis l'animal s'affaisse sur la table sans tomber sur le flanc; mouvements plus amples que chez les cobayes précédents; tonicité musculaire conservée.
10 h. 26'. Temp. 37°8.
10 h. 36'. Temp. 37°; mouvements intenses.
10 h. 55'. Convulsions moins intenses; l'animal commence à marcher.
11 h. 05'. L'animal se tient sur ses pattes et marche avec un peu de tremblement.
11 h. 10'. Temp. 36°1; à peine quelques trémulations.
11 h. 20'. Tout mouvement a cessé; la crise convulsive a duré 1 h. 05'.
11 h. 30'. Temp. 35°5; état satisfaisant.
Le soir l'animal parait malade; il meurt dans la nuit.

Autopsie : pas de péritonite appréciable; congestion des reins, du pancréas, des surrénales, des poumons.

Cobaye LVII, 440 gr.

5 h. Injection de 0,6 c.c. de la solution, soit 0,15 gr. par kilogr.
Après une minute environ, trémulation généralisée de tous les muscles.
5 h. 04'. Grande crise convulsive avec chute sur le côté.
5 h. 25'. L'animal se relève; encore quelques mouvements.
5 h. 30'. A peine quelques trémulations passagères.
Mort dans la nuit.

Autopsie : péritoine très congestionné.

Cobaye LVIII, 575 gr.

5 h. 22' 30''. Injection de 0,4 c.c. de la solution, soit 0,07 gr. par kilogr.
5 h 24'. Quelques petites secousses dans les membres.
5 h. 26'. Tremblement généralisé; mais l'animal reste debout; la progression est possible.
5 h. 40'. Le tremblement diminue.
5 h. 50'. Cessation du tremblement.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Péritonite : fausses menbranes; liquide sanguinolant contenant à l'examen de nombreux bacilles; ce liquide prélevé aseptiquement avant l'ouverture du ventre et ensemencé en bouillon donne une culture de bacilles ressemblant au bacterium coli. Le foie est blanchâtre, opalin, brunâtre à la coupe. Reins blanchâtres. Thyroïde violacée. Surrénales et pancréas normaux.

Cobaye LIX, 770 gr.

Injection d'une très petite quantité de la solution, un quart de centimètre cube environ (ce qui correspond à environ 0,03 gr. par kilogr.). Quelques mouvements convulsifs. Mort au bout de 5 jours; péritonite avec nombreuses fausses membranes.

b) SOLUTION DANS L'HUILE D'OLIVE A 10 °/₀.

Cobaye LX, 490 gr.

9 h. 53'. Injection de 0,5 c.c. d'huile phéniquée au dizième, soit 1 gr. d'acide phénique par kilogr. Injection faite lentement; quelques gouttes restent dans le seringue.

Les convulsions commencent immédiatement et l'animal tombe sur le côté.

10 h. 06'. Les mouvements diminuent d'intensité; atonie musculaire complète.

10 h. 51'. Mort. Survie 58'.

Cobaye LXI, 430 gr.

9 h. 54'. Injection de 1,7 c.c., soit 0,40 gr. par kilogr.

Début du tremblement après 1 m. environ.

9 h. 58'. Tremblement généralisé, animal affaissé, mais se tenant encore sur ses pattes postérieures.

10 h. 02'. Hypotonie musculaire complète.

11 h. 45'. Même état, les mouvements diminuent d'intensité.

On le trouve mort à 1 heure. Survie : moins de 3 h.

Autopsie : congestion du péritoine.

Cobaye LXII, 430 gr.

10 h. 16'. Injection de 1,5 c.c. d'huile, soit 0,35 gr. par kilogr.

10 h. 17'. Début des mouvements.

10 h. 20'. Grande crise convulsive généralisée; animal affaissé sur la table.

10 h. 30'. Hypotonie musculaire complète.

11 h. 40'. Même état; les mouvements sont toujours aussi intenses.

12 h. Hypotonie moins complète.

1 h. L'animal est sur ses pattes et parait en bon état.

4 h. 15'. L'animal est de nouveau affaissé sur la table et complètement mou; température inférieure à 34°.

4 h. 55'. Mort. Survie 6 h. 39', mort quatre heures après la cessation de la crise.

Autopsie : on trouve encore quelques gouttes d'huile dans le péritoine. Congestion des viscères et du péritoine.

Cobaye LXIII, 450 gr.

10 h. 35' 30''. Injection de 1,35 c.c. d'huile phéniquée, soit 0,30 gr. d'acide phénique par kilogr.; température avant l'injection 38,3°.

10 h. 39'. Légère trémulation musculaire.

10 h. 41'. Tremblement généralisé.

10 h. 45'. Mouvements très intenses.

11 h. 09'. Même état; temp. 37°7.

11 h. 40'. Même état; temp. 37°7; l'animal mis sur le côté, se relève assez facilement; pas d'hypotonie.



11 h. 55'. L'animal se remet sur ses pattes.
12 h. Temp. 35°3; les mouvements ont presque complètement disparu, l'animal peut marcher.
Survie : durée de la crise environ une heure et demie.

Cobaye LXIV, 600 gr.
5 h. 15'. Injection de 1,2 c.c. d'huile phéniquée, soit 0,20 gr. d'acide phénique par kilogr.
5 h. 21'. Trémulation musculaire.
5 h. 30'. Temp. 36°8; convulsions; animal affaissé sur la table.
6 h. 05'. Temp. 35°5; les convulsions continuent, mais l'animal se remet sur ses pattes.
6 h. 10'. Encore quelques trémulations.
Survie.

C) Dérivé carboxylé.

5° *Acide benzoïque* $C_6H_5(COOH)$.

L'acide benzoïque est un corps peu toxique. Il faut 1,4 gr. par kilogr. d'animal pour tuer le cobaye, soit 0,0114 mol.-gr. La mort arrive alors en cinq à sept heures; les doses plus considérables, correspondant à 2 gr. par kilogramme ne déterminent pas une mort plus rapide. Nous n'avons pas trouvé de différences de toxicité entre l'acide benzoïque du benjoin, et celui préparé avec le toluol.

Les symptômes observés ici sont bien différents de ceux que donne l'intoxication par le benzène; il n'y a ni tremblement, ni secousses musculaires, ni hypotonie; quelque temps après l'injection, l'animal se met en boule; en général, il urine abondamment; puis son poil se hérisse, et il reste immobile; à la fin, sa respiration devient de plus en plus superficielle, il tombe sur le côté et meurt.

A l'autopsie, les différents organes, et en particulier les reins sont congestionnés; il n'y a pas ici de congestion ni d'irritation du péritoine, lequel contient seulement un peu de liquide clair; la muqueuse de l'estomac ne présente pas d'ulcérations.

Le radical carboxyle diminue notablement la toxicité du noyau.

Protocoles des expériences faites avec l'acide benzoïque.

(EN SOLUTION A 10 % DANS LE SOUDE.)

Cobaye LXV, 300 gr. (Acide benzoïque du benjoin.)
5 h. 17'. Injection de 6 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.
Pas de phénomènes morbides immédiats.
Trouvé mort le lendemain matin.
Autopsie : un peu de liquide dans le péritoine; tube digestif congestionné; foie congestionné.

Cobaye LXVI, 325 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

5 h. 22'. Injection de 6,5 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.

Aucun phénomène immédiat.

Trouvé mort le lendemain matin.

Autopsie : un peu de liquide dans le péritoine; congestion du tube digestif et du foie.

Cobaye LXVII, 260 gr. (Acide benzoïque du benjoin.)

10 h. 30'. Injection de 4,9 c.c. de la solution, soit 1,9 gr. par kilogr.

Mort à 5 h. 15'.

Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXVIII, 270 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

10 h. 25'. Injection de 5,1 c.c. de la solution, soit 1,9 gr. par kilogr.

Mort à 5 h. 15'.

Autopsie : congestion des organes, surtout des reins.

Cobaye LXIX, 255 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

10 h. 15'. Injection de 4,3 c.c. de la solution, soit 1,7 gr. par kilogr.

Mort à 4 h. 15'; survie 6 heures.

Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXX, 385 gr. (Acide benzoïque du benjoin.)

10 h. 15'. Injection de 6,1 c.c. de la solution, soit 1,6 gr. par kilogr.

10 h. 20'. Émission d'urines.

1 h. 30'. L'animal est affaissé, immobile, le poil hérissé.

6 h. 15'. L'animal est mourant.

Autopsie : congestion des viscères; pas d'hémorragie ni d'ecchymoses dans l'estomac.

Cobaye LXXI, 365 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

10 h. 10'. Injection de 5,8 c.c. de la solution, soit 1,6 gr. par kilogr.

10 h. 25'. Émission d'urines.

1 h. 30'. L'animal est couché sur le côté.

Mort à 4 h. 39'; survie 6 h. 25'.

Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXXII, 280 gr. (Acide benzoïque du benjoin.)

5 h. 21'. Injection de 4,2 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye LXXIII, 300 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

5 h. 16'. Injection de 4,5 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

L'animal urine sitôt après l'injection. Survie.

Cobaye LXXIV, 480 gr.

5 h. 40'. Injection de 7,2 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

L'animal est trouvé mort le lendemain matin.

Cobaye LXXV, 645 gr. (Acide benzoïque du toluol.)
11 h. Injection de 9,6 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr
3 h. L'animal tombe sur le côté; mourant.
6 h. 30'. L'animal est mourant.
Mort dans la nuit.
Autopsie : perforation intestinale.

Cobaye LXXVI, 490 gr. (Acide benzoïque du toluol.)
10 h. 33'. Injection de 7,3 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.
10 h. 50'. Émission d'urines assez claires.
11 h. 40'. L'animal est immobile, le poil hérissé.
4 h. 10' Mort. Survie : 5 h. 37'.
Autopsie : liquide dans le péritoine. Reins congestionnés.

Cobaye LXXVII, 360 gr.
10 h. 36'. Injection de 4,6 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.
Mort à 3 h. 30'.
Survie 4 h. 51'.
Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXXVIII, 610 gr.
10 h. 54'. Injection de 8,5 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.
Mort à 5 h. 30'.
Survie. 6 h. 36'.
Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXXVIX, 580 gr. (Acide benzoïque du toluol.)
10 h. 44'. Injection de 7,5 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.
4 h. 30'. L'animal est en boule, le poil hérissé.
Survie.

Toxicité des dérivés monosubstitués du benzène :

Nom du corps	Formule chimique	Densité	Poids moléculaire	Toxicité par kilogr. d'animal			OBSERVATIONS
				En volume en c.c.	En poids en gr.	En moléc.-gr.	
Benzène	C_6H_6	0,899	78	0,73	0,656	0,0084	Convulsions. Hypothermie.
DÉRIVÉS HYDROCARBURÉS.							
Toluène	$C_6H_5(CH_3)$	0,882	92	0,50	0,441	0,0047	Tremblement. Hypothermie.
Ethylbenzène .	$C_6H_5(C_2H_5)$	0,866	106	0,66	0,5715	0,00539	Hypothermie.
Cumène	$C_6H_5(C_3H_7)$	0,879	120	1,5	1,318	0,01098	Hypothermie.
DÉRIVÉ HYDROXYLÉ.							
Acide phénique.	$C_6H_5(OH)$		94		0,30	0,00319	Convulsions. Hypothermie.
DÉRIVÉ CARBOXYLÉ.							
Acide benzoïque	($C_6H_5(COOH)$		122		1,4	0,0114	Hypothermie.

RÉSUMÉ (DÉRIVÉS MONOSUBSTITUÉS) :

L'action physiologique du benzène est caractérisée par des symptômes révélant l'atteinte du système nerveux : *convulsions*, *hypotonie*, *hypothermie*

Si nous comparons l'action physiologique des dérivés monosubstitués du benzène, nous constatons que l'*hypothermie* est un phénomène qui s'observe d'une façon constante avec tous les dérivés.

La substitution du radical hydroxyle (OH) à un hydrogène du benzène en exagère l'activité physiologique notamment : la toxicité, l'action convulsive, l'hypotonie.

La substitution d'un radical hydrocarburé appartenant à la série grasse, agit différemment suivant le poids moléculaire de ce radical.

La substitution du radical méthyle (CH_3) augmente notablement la toxicité, l'hypothermie; les convulsions et l'hypotonie ne sont plus des phénomènes constants.

La substitution du radical éthyle (C_2H_5) augmente la toxicité et l'hypothermie. En ce qui concerne les convulsions et l'hypotonie, on n'observe plus qu'un léger tremblement et quelques secousses musculaires.

La substitution du radical isopropyle (C_3H_7) diminue la toxicité, supprime les convulsions et l'hypotonie, le seul symptôme qui persiste est l'*hypothermie*.

Si nous comparons entre eux les dérivés hydrocarburés monosubstitués, nous constatons que la toxicité de ces composés est inversement proportionnelle à la grandeur moléculaire du radical hydrocarburé de la série grasse qui est substitué.

Le *toluène* et l'*ethylbenzène* sont plus toxiques que le benzène.

Le *cumène* est moins toxique.

Le radical carboxyle (COOH) modifie profondément l'action physiologique du noyau benzène. La toxicité est diminuée, l'action convulsivante et l'hypotonie disparaissent, seule subsiste l'action *hypothermisante*.

Les lésions portent surtout sur les reins dans l'intoxication par l'acide benzoïque; dans l'intoxication par le benzène et les hydrocarbures homologues : *toluène*, *ethylbenzène* et *cumène* ainsi qu'avec le *phénol*, les lésions qui sont surtout congestives, portent sur le tractus gastro-intestinal, notamment sur les muqueuses de l'intestin et de l'estomac.

III. Dérivés disubstitués.

Nous diviserons ces dérivés en deux catégories, suivant que les deux substitutions sont faites avec le même radical ou avec deux radicaux différents.

A) DÉRIVÉS DISUBSTITUÉS A DEUX SUBSTITUTIONS SEMBLABLES.

1° *Xylènes* [$C_6H_4(CH_3)_2$].

Nous avons déterminé la toxicité des trois xylènes. Ces corps dérivent du benzène par la substitution à deux atomes d'hydrogène du noyau de deux radicaux hydrocarburés [*méthyl* (CH_3)]; ils diffèrent donc du toluène par l'addition d'une nouvelle substitution en CH_3. Le toluène était plus toxique que le benzène; les xylènes, au contraire, le sont beaucoup moins.

La toxicité de l'orthoxylène est de 2,22 c.c. par kilogramme d'animal, soit 1,982 gr., soit 0,0187 mol.-gr.; celle du métaxylène est un peu plus élevée, elle est de 1,65 c.c., soit 1,428 gr., soit 0,01347 mol.-gr. par kilogramme d'animal; quant à celle du paraxylène, elle atteint 1,36 c.c., soit 1,196 gr., soit 0,01128 mol.-gr.; ce dernier corps, quoique le plus toxique, est donc près de trois fois moins actif que le toluène et même notablement moins toxique que le benzène.

L'action de ces corps est d'ailleurs variable comme l'est celle du toluène; on observe parfois des morts tardives avec des doses inférieures à celle que nous indiquons comme étant la dose toxique; nous nous sommes arrêtés aux chiffres qui donnent la mort sûrement en un laps de temps de 7 à 8 heures.

Un seul de ces composés, le métaxylène fut injecté en solution dans l'huile, comparativement avec l'injection du produit à l'état pur. La toxicité fut trouvée ainsi considérablement abaissée; des doses de 2 c.c. ou même de 2,25 c.c. par kilogramme n'amenaient pas la mort, alors que pur il tuait à celle de 1,65 c.c.

Les symptômes observés diffèrent de ceux que donnent le benzène. Aucun de ces corps en effet ne détermine de phénomènes convulsifs ni d'hypotonie musculaire. Peu après l'injection, l'animal se met en boule, reste immobile, le poil hérissé; il tombe sur le flanc à la période agonique seulement. La température s'abaisse progressivement Dans un cas avec l'orthoxylène, elle était à 30°2 trois heures après l'injection, à 28° trois heures plus tard, et l'animal vécut encore pendant cinquante minutes; dans un cas qui guérit, elle s'abaissa de 39° à 36°3 quatre heures après l'injection pour remonter à 39° deux heures plus tard. Le métaxylène et le paraxylène donnent une hypothermie semblable; l'abaissement de la température paraît pourtant moins marqué avec le paraxylène. Avec ce produit dans deux cas qui ont guéri, la température s'est maintenu au-dessus de 38°; dans un autre cas, bien que la dose ait été plus faible, elle s'abaissa à 36°2; enfin dans un cas suivi de mort, elle ne descendit pas au-dessous de 34°.



Dans tous ces cas l'autopsie révèle des lésions de même ordre. Le péritoine est ordinairement congestionné et présente parfois des suffusions sanguines au niveau de son feuillet pariétal; parfois même on trouve des hémorragies dans l'épiploon. L'intestin est souvent congestionné. La muqueuse de l'estomac n'est pas seulement congestionnée; dans bien de cas elle présente des ulcérations superficielles siègeant dans la région de la grande courbure au voisinage de l'artère. La muqueuse du duodénum est rouge; nous n'y avons pas trouvé d'ulcérations. Le foie ne parait pas touché habituellement; les reins sont souvent congestionnés et présentent parfois l'aspect marbré; les surrénales et le pancréas sont aussi vasculaires; les poumons par contre sont peu colorés. Ces lésions sont donc comparables à celle que déterminent le benzène et le toluène.

Les trois xylènes sont donc moins toxiques que le benzène, que le toluène, et même que l'éthylbenzène [$C_6H_5(C_2H_5)$], bien que ce dernier corps ait un poids moléculaire égal à celui des xylènes. Deux substitutions en CH_3 ont notablement diminuer la toxicité du noyau benzène tandis qu'une seule substitution en (C_2H_5) d'un poids moléculaire équivalent l'avait augmenté.

Des trois xylènes, le *paraxylène* est le plus toxique, puis le dérivé en *méta*, enfin *l'orthoxylène* a une toxicité notablement inférieure à celle des deux autres.

Protocoles des expériences faites avec les xylènes.

ORTHOXYLÈNE.

Cobaye LXXX, 450 gr.

11 h. 05'. Injection de 0,65 c.c. d'orthoxylène, soit 1,44 gr par kilogr.
5 h. 45' Bon état. Temp. 38°.
Survie.

Cobaye LXXXI, 380 gr.

10 h. 48'. Injection de 0,70 c.c. d'orthoxylène, soit 1,84 gr. par kilogr.
11 h. 48'. Temp. 37°3.
2 h. 24'. Temp. 36°3.
4 h. 45'. Temp. 39°.
Survie.

Cobaye LXXXII, 460 gr.

10 h. 25'. Injection de 0,9 c.c. d'orthoxylène pur. soit 1,95 gr. par kilogr.
4 h. 20'. Temp. 35°2; cobaye en boule, immobile.
5 h. 50'. Temp. 35°8.
Mort dans la nuit. Survie plus de 8 heures.

Autopsie: pas de lésions du péritoine; petites exulcérations de la muqueuse de l'estomac, de la grosseur d'une tête d'épingle à un grain de chènevis; avec un centre ecchymotique. Reins: un peu congestionnés. Surrénales: piqueté hémorragique.

Cobaye LXXXIII, 430 gr.

11 h. 03'. Injection de 0,9 c.c. d'orthoxylène, soit 2,09 gr. par kilogr.
11 h. 13'. Temp. 38°8.
11 h. 45'. Temp. 38°7.
1 h. 15'. Temp. 36°9.
5 h. 15'. Temp. 35°; animal immobile, en boule; respiration pénible.
6 h. 20'. Temp. 34°6.
Mort dans la nuit. Survie : plus de 8 heures.

Autopsie : Anses intestinales agglutinées par de la sérosité rougeâtre; pas de lésions de l'estomac ni de l'intestin; pas d'ecchymoses du péritoine; reins pâles, surrénales plus foncées que normalement.

Cobaye LXXXIV, 350 gr.

10 h. 56'. Injection de 0,75 c.c. d'orthoxylène, soit 2,14 par kilogr.
5 h. Mort. Survie 6 heures.

Autopsie : péritoine rouge avec quelques ecchymoses sur la paroi, odeur d'orthoxylène. Muqueuse de l'estomac congestionnée avec quelques exulcérations. Reins violacés. Surrénales brunâtres.

Cobaye LXXXV, 510 gr.

10 h. 59'. Injection de 1,1 c.c. d'orthoxylène, soit 2,15 par kilogr.
5 h. 15'. Temp. 37°3; cobaye immobile, en boule.
Survie.

Cobaye LXXXVI, 540 gr.

10 h. 20'. Injection de 1,2 c.c. d'orthoxylène, soit, 2,22 par kilogr.
1 h. 30'. Temp. 30°2.
4 h. 45'. Temp. 28°; animal affaissé sur ses pattes, immobile, gardant la position qu'on lui donne.
5 h. 31'. Mort; temp. 27°. Survie 7 h. 15'.

Autopsie : un peu de liquide à odeur de xylène dans le péritoine; quelques ecchymoses sur le péritoine pariétal; intestin distendu, congestionné. Muqueuse d'estomac : rouge avec quelques ulcérations à fond grisâtre au niveau de la grande courbure près du pylore. Reins congestionnés; foie et surrénales normaux.

MÉTAXYLÈNE.

Cobaye LXXXVII, 290 gr.

11 h. 03'. Injection de 0,6 c.c. de métaxylène pur, soit 2 c.c. par kilogr.; l'animal saute et se remue beaucoup immédiatement après l'injection; mais ces mouvements disparaissent bientôt.
11 h. 10'. Temp. 37°1.
11 h. 50'. Temp. inférieure à 33°; animal absorbé, poil hérissé.
Mort à 2 h. 30'. Survie 3 h. 30'.

Autopsie : péritoine congestionné avec quelques suffusions sanguines sur la paroi postérieure. Foie pâle et anémié en certains endroits, mais la coupe montre que cet état ne se prolonge pas dans la profondeur. Reins marbrés, violacés avec des parties décolorées. Rate marbrée. Pancréas, surrénales, un peu de congestion. Estomac normal.



Cobaye LXXXVIII, 680 gr.

10 h. 58′. Injection de 1,2 c.c. de métaxylène pur, soit 1,76 c.c. par kilogr.

11 h. 10′. Animal absorbé, immobile.

1 h. 30′. L'animal est tombé de la table pendant qu'on était absent du laboratoire.

3 h. 30′. Mort. Survie de 4 h. 30.

Autopsie : au point d'injection sur le péritoine pariétal, ecchymoses multiples, se continuant dans le flanc gauche. Anses intestinales rouges; dépôts blanchâtres, épais, sous forme de petites masses séparées (fibrine ?); un peu de liquide légèrement teinté dans le péritoine. Foie normal. Reins marbrés avec points ecchymotiques. Pancréas congestionné. Muqueuse du duodénum très congestionnée avec exsudats blanchâtres.

Cobaye LXXXIX, 665 gr.

10 h. 25′. Injection de 1,1 c.c. de métaxylène, soit 1,65 c.c. par kilogr.

1 h. 30′. Temp. 32°.

4 h. 45′. Temp. 32°5; animal immobile, affaissé.

4 h. 45′. Temp 32°; même état.

Mort dans la nuit. Survie : plus de 7 h. 30′.

Autopsie : un peu de liquide teinté dans le péritoine; ecchymoses sur le péritoine pariétal. Intestin congestionné par places. Muqueuse de l'estomac : quelques ulcérations près du pylore. Reins congestionnés. Surrénales : quelques taches ecchymotiques. Foie normal.

Cobaye XC, 640 gr.

11 h. 05′. Injection de 1,05 c.c. de métaxylène, soit 1,64 c.c. par kilogr.

11 h. 17′. Temp. 38°4.

11 h. 50′. Temp. 36°5; animal affaissé, immobile.

1 h. 15′. Temp. 34°.

Mort à 3 h. 50′. Survie 4 h. 45′.

Autopsie : liquide rougeâtre dans le péritoine; hémorragies dans l'épiploon et sur le foie; poumons blanchâtres. Foie normal; reins violacés; pancréas congestionné; surrénales blanchâtres. Muqueuse de l'estomac congestionnée, avec quelques exulcérations. Intestin grêle congestionné.

Cobaye XCI, 630 gr.

10 h. 50′. Injection de 1 c.c. de métaxylène, soit 1,58 par kilogr.

5 h. 10′. Temp. 38°8.

Survie : L'animal avorte le lendemain; le poids du fœtus est de 50 gr.; défalcation est faite de ces 50 gr. sur le poids initial, ce qui fait que la proportion au kilogramme se trouve de 1,58 gr.

MÉTAXYLÈNE DANS L'HUILE AU TIERS.

Cobaye XCII, 370 gr.

10 h. 05′. Injection de 0,8 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 0,71 de métaxylène par kilogr.

10 h. 08′. Temp. 38°6.

10 h. 25′. Temp. 37°. Pas de mouvements; l'animal paraît absorbé, en boule.

10 h. 45′. Temp. 38°8.

11 h. 30'. Temp. 37°7; animal immobile, en boule.
11 h. 55'. même état.
1 h. L'animal parait rétabli.
4 h. 30'. Temp. 38°2. Bon état.
Survie.

Cobaye XCIII, 530 gr.
10 h. 13'. Injection de 1,59 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 1 c.c. de métaxylène par kilogr.
10 h. 40'. Temp. 37°7; animal absorbé, en boule.
11 h. 30'. Temp. 34°3; même état.
12 h. 10'. Même état; de temps en temps quelques trémulations superficielles.
5 h. 15'. Temp. 38°. Bon état.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye XCIV, 365 gr.
9 h. 56'. Injection de 1,6 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 1,5 c.c. de métaxylène par kilogr. Temp. 38°4.
5 h. Bon état. Temp. 38°7.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye XCV, 475 gr.
10 h. 01'. Injection de 2,8 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 2 c.c. de métaxylène par kilogr. Temp. 37°9.
10 h. 45'. Temp. 35°3.
11 h. 30'. Temp. 34°1. Cobaye immobile; en boule; de temps en temps frissonnement léger de tout le corps.
12 h. Quelques frissonnements.
4 h. 40'. Temp. 34°7; animal en boule.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye XCVI, 475 gr.
10 h. 12'. Injection de 3,2 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 2,25 c.c. de métaxylène par kilogr.
4 h. 30'. Temp. 35°7; animal immobile, absorbé.
Survie. Mort le troisième jour.

PARAXYLÈNE.

Cobaye XCVII, 540 gr.
10 h. 28'. Injection de 0,5 c.c. de paraxylène pur, soit 0,92 par kilogr.
4 h. 15'. Temp. 36°2.
6 h. Temp. 37°5.
Survie.

Cobaye XCVIII, 570 gr.
10 h. 31'. Injection de 0,7 c.c. de paraxylène pur, soit 1,22 c.c. par kilogr. Temp. 38°9.
11 h. 05'. Temp. 38°6.
11 h. 55'. Temp. 38°1.



5 h. 10′. Temp. 38°2; animal immobile, en boule.
6 h. 45′. Temp. 35°1.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye XCIX, 325 gr.
10 h. Injection de 0,4 c.c., soit 1,23 c.c. par kilogr. Temp. 38°.
2 h. 49′. Temp. 36°4.
Mort dans la nuit.

Autopsie : estomac et intestins congestionnés. Muqueuse d'estomac : taches ecchymotiques brunâtres. Foie normal. Reins, pancréas congestionnés.

Cobaye C, 630 gr.
11 h. 08′. Injection de 0,8 c.c. de paraxylène, soit 1,26 c.c. par kilogr.
11 h. 23′. Temp. 39°. Bon état; animal vif, bien portant.
11 h. 53′. Temp. 39°. Bon état; animal vif, bien portant.
1 h. 15′. Temp. 38°.
5 h. 20′. Temp. 37°5.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CI, 550 gr.
10 h. 31′. Temp. 38°7 avant l'injection (injection de 0,65 c.c. de paraxylène pur). L'animal fait quelques soubresauts immédiatement après l'injection, puis se calme.
10 h. 36′. On injecte de nouveau, 0,10 c.c., ce qui fait en tout 0,75 c.c., soit 1,36 c.c. par kilogr.
11 h. 35′. Temp. 36°; animal absorbé, immobile, poil hérissé.
2 h. 20′. Temp. 34°; animal couché sur le flanc.
Mort à 2 h. 24′. Survie 3 h. 50′.

Autopsie : forte odeur de paraxylène à l'ouverture du péritoine; ecchymoses nombreuses sur le péritoine pariétal. Anses intestinales congestionnées. Muqueuse d'estomac congestionnée, avec une fausse membrane opaline et blanchâtre. Muqueuse du duodénum congestionnée et boursouflée. Foie et reins normaux. Poumons anémiés.

Cobaye CII, 425 gr.
11 h. 08′. Injection de 0,6 c.c. de paraxylène, soit 1,41 par kilogr.
Mort à 3 h. 30′.

Autopsie : forte odeur de paraxylène à l'ouverture du ventre. Pas d'ecchymoses sur le péritoine. Rougeur de l'estomac et de l'intestin grêle; le gros intestin et l'appendice ont une teinte normale, mais les gros vaisseaux sont dilatés. Muqueuse de l'estomac : congestionnée, en quelques endroits aspect grisâtre. Muqueuse du duodénum : congestionnée avec piqueté blanchâtre. Muqueuse de l'intestin : congestionnée avec de temps en temps piqueté blanchâtre; ces phénomènes allant et diminuant vers le gros intestin. Reins et pancréas congestionnés.

B) DÉRIVÉS HYDROXYLÉS DISUBSTITUÉS.

Les trois dérivés hydroxylés disubstitués, ***pyrocatéchine*, *résorcine*, *hydroquinone*** ont une toxicité plus élevée que celle de ***l'acide phénique***. La toxicité de la pyrocatéchine, dérivé *ortho*, est de 0,15 gr. par kilogramme, soit



0,00136 mol.-gr.; celle de la résorcine, dérivé *méta*, est de 0,30 gr., par kilogramme, soit 0,00272 mol.-gr.; enfin celle de l'hydroquinone, dérivé *para*, est de 0,20 gr. par kilogramme, soit 0,00181 mol.-gr.; et nous avons vu que les doses immédiatement toxiques pour l'acide phénique étaient de 0,30 gr. par kilogramme, soit 0,00319 mol.-gr.

Ces trois composés sont fortement convulsivants; ici comme pour l'acide phénique, les convulsions apparaissent de bonne heure, une demi minute à une minute et demie après l'injection; avec les doses inférieures à la dose toxique, elles peuvent ne se montrer qu'après 3 ou 4 minutes; elles sont alors moins intenses. Ces convulsions ont le même caractère que celles que détermine l'acide phénique. Elles durent toujours un temps limité, une demi heure, une heure, une heure vingt; nous ne les avons vues qu'une fois se prolonger pendant près de deux heures. Ici comme pour l'acide phénique, les convulsions font partie intégrante du tableau de l'intoxication, elles existent dans les cas qui guérissent comme dans les cas mortels, et même aux doses notablement inférieures à la dose toxique.

L'hypotenie musculaire accompagne toujours le tremblement et est constamment très marquée; le corps de l'animal devient complètement flasque. Ce n'est pas là pourtant un symptôme qui comprend un pronostic fatal; l'animal intoxiqué, dont l'atonie a été complète, peut quelquefois guérir; cette atonie disparaît en même temps que se dissipent les autres symptômes de l'intoxication.

L'hypothermie est aussi constante; nous avons vu la température tomber à 32°5 à la fin d'une crise déterminée par la résorcine et ayant duré plus de deux heures; l'animal guérit. Une autre fois, après plus d'une heure de convulsions, le thermomètre marquait 35,5°.

Avec les faibles doses, on peut voir une action diurétique se produire; c'est ainsi qu'un cobaye ayant reçu une dose de résorcine inférieure à la dose mortelle eut une première miction abondante huit minutes après l'injection, et une autre vingt minutes plus tard. Ce cobaye (CXIV) n'eut pas de crise convulsive, ni d'hypothermie, tandis qu'un autre cobaye d'un poids supérieur (CXIII), qui reçut une quantité du produit égal, par rapport à son poids, n'eut pas de miction, et fit une crise convulsive, avec hypothermie; il survécut d'ailleurs également. Cette action sur les reins apparait donc comme éminemment favorable.

Enfin l'autopsie nous a montré dans les cas mortels de la congestion des viscères; une fois avec la pyrocatéchine nous avons noté une hémorragie dans une capsule surrénale.

L'action de ces dérivés est donc comparable de tous points à celle

de l'acide phénique; nous n'insisterons pas sur l'absence de causticité qui, du reste, est abolie quand on injecte l'acide phénique en solution huileuse; en dehors de cette propriété spéciale au dérivé hydroxylé monosubstitué, toutes les autres actions sont identiques. Avec les dérivés disubstitués, nous retrouvons les mêmes résultats constants que donnait l'acide phénique; la dose toxique est toujours la même; on peut la déterminer avec exactitude. Il n'y a pas ici ces résultats imprévus, contradictoires, que fournissent l'étude de dérivés hydrocarburés et du benzène lui-même. Avec les doses inférieures à celle que nous indiquons, jamais la mort n'a été observée; avec les doses supérieures, elle survient en un temps plus court. Il y a proportionnalité exacte entre la quantité injectée et l'intensité des phénomènes observés. On peut admettre pour expliquer ce fait que ces corps injectés en solution dans la soude sont absorbés plus facilement et plus rapidement que les dérivés hydrocarburés introduits dans le péritoine à l'état pur.

Ils diffèrent de l'acide phénique par une toxicité plus grande; le second radical OH est donc venu ici renforcer l'action du premier, et augmenter encore la toxicité du noyau. Mais l'action de cette seconde substitution n'est pas la même dans les trois cas; le dérivé *méta*, la résorcine, est le moins toxique et sa toxicité se rapproche de celle de l'acide phénique; le dérivé *para* l'est davantage, et l'*ortho*, la pyrocatéchine, a une toxicité moléculaire deux fois plus grande que la résorcine. Ainsi il suffit d'un simple changement de place d'un radical OH dans la molécule pour faire varier la toxicité du simple au double.

Protocoles des expériences faites avec les dérivés hydroxylés disubstitués.

1° PYROCATÉCHINE.

Cobaye CIII, 640 gr.

4 h. 54'. Injection de 1,6 c.c. d'une solution de pyrocatéchine à 10 %, soit 0,25 gr. par kilogr.

Au bout d'une demie minute crise convulsive généralisée.

Mort à 6 heures.

Cobaye CIV, 460 gr.

4 h. 23'. Injection de 1 c.c. de la solution de pyrocatéchine, soit 0,20 gr. par kilogr.

4 h. 24'. Excitation très marquée avec cris.

4 h. 24' 30". Crise convulsive généralisée, l'animal tombe sur le côté.

5 h. 20'. Émission d'urines qui, examinées, contiennent une trace de pyrocatéchine; les convulsions continuent. Abolition complète du tonus musculaire.

Mort à 5 h. 43'.

Autopsie : congestion des viscères; hémorragie dans une capsule surrénale.



Cobaye CV, 530 gr.

4 h. 23′ 30″. Injection de 0,8 c.c. de la solution, soit 0,15 gr. par kilogr.

4 h. 24′. Tremblement.

4 h. 24′ 40″. Crise convulsive généralisée; mouvements extrêmement rapides; il y a des mouvements qui secouent le membre dans sa totalité et, dans l'intervalle des grands mouvements, il y en a une série d'autres d'une amplitude moindre.

5 h. Atonie musculaire complète; mouvements moins intenses.

5 h. 40′. Mouvements à peine marqués; atonie complète.

5 h. 44′. Mort.

Autopsie: congestion des reins; surrénales normales.

Cobaye CVI, 600 gr.

5 h. 25′ 30″. Injection de 0,6 c.c. de la solution, soit 0,10 gr. par kilogr.

5 h. 26′ 30″. Tremblement.

5 h. 27′. Grande crise convulsive; l'animal tombe sur le côté; mouvements très rapides.

6 h. Les mouvements continuent mais leur amplitude et leur rapidité sont moins grandes.

6 h. 25′. Mouvements très rares, peu amples; mais l'animal ne peut encore se tenir sur ses pattes; il tombe quand il essaye de marcher.

6 h. 30′. L'animal peut rester debout; encore quelques mouvemeuts surtout au niveau du tronc.

6 h. 45′. Animal absorbé; maladroit dans la marche; encore quelques petits mouvements.

Le lendemain bon état. Mort au bout de 4 jours de péritonite septique.

Cobaye CVII, 430 gr.

4 h. 34′ 30″. Injection de 0,45 c.c. de la solution, soit 0,10 gr. de pyrocatéchine par kilogr.

4 h. 35′. Tremblement.

4 h. 35′ 30″. Grande crise convulsive; l'animal tombe sur le côté; mouvements très rapides.

5 h. 34′. Les mouvements sont diminués d'amplitude et de rapidité.

5 h. 37′. L'animal cherche à se relever et y parvient avec peine.

5 h. 45′. L'animal peut rester debout; encore quelques petits mouvements musculaires. Temp. 35°5.

6 h. 10.′ Temp. 36°5. Tout mouvement a disparu. Crise de 1 h. 10′ de durée environ. Survie sans amaigrissement.

2° Résorcine.

Cobaye CVIII, 760 gr.

10 h. 51′. Injection de 4,30 c.c. d'une solution de résorcine à 10 %, soit 0,60 gr. par kilogr.

10 h. 53′ 30″. Crise de convulsions généralisées.

11 h. 09′. Les mouvements sont moins intenses, mais toujours généralisés; la pupille ne réagit plus au contact.

11 h. 20'. Mouvements à peine marqués.

11 h. 23' 30". Mort. Survie 32'.

Autopsie : congestion des différents viscères; pas d'exsudat péritonéal.

Cobaye CIX, 645 gr.

4 h. 33'. Injection de 2,5 c.c. de la solution, soit 0,40 gr. par kilogr.

4 h. 36' 30". Crise convulsive généralisée.

4 h. 44'. Temp. 39°8. Même état.

5 h. 30'. Mort. Survie 57'.

Cobaye CX, 600 gr.

11 h. 03' 30". Injection de 1,8 c.c. de la solution de résorcine, soit 0,30 gr. par kilogr.

11 h. 05'. Légère trémulation qui va en augmentant.

11 h. 07' 30". Crise convulsive généralisée.

12 h. 33'. Convulsions continuent.

On trouve l'animal mort et froid en revenant au laboratoire à 2 h. 25'.

Cobaye CXI, 440 gr.

4 h. 29' 30". Injection de 1,3 c.c. de la solution, soit 0,30 gr. par kilogr.

4 h. 31'. Quelques mouvements.

4 h. 32'. Crise convulsive généralisée; mais le cobaye n'est pas tombé sur le côté; ses pattes sont allongées, le corps reposant sur la table.

4 h. 50'. Les mouvements sont toujours très intenses; l'animal est allongé d'avant en arrière.

5 h. 15'. Les mouvements sont un peu moins intenses; corps complètement mou et flasque.

5 h. 30'. Les mouvements ont beaucoup diminué; mais le cobaye reste flasque, aplati sur la table.

5 h. 40'. Mort. Survie 1 h. 10'.

Autopsie : Reins granités, blanchâtres; surrénales et foie normaux; pancréas congestionné.

Cobaye CXII, 560 gr.

4 h. 41'. Injection de 1,4 c.c. de la solution, soit 0,25 gr. par kilogr.

4 h. 43'. Le tremblement commence.

4 h. 45'. Trémulation généralisée.

4 h. 47'. Trémulation généralisée très intense; l'animal est affaissé sur la table, mais n'est pas tombé sur le côté.

5 h. 25'. Le tremblement diminue; la marche devient possible.

5 h. 37'. Quelques mouvements rares; l'animal va et vient sur la table.

5 h. 55'. Tout mouvement a disparu; mais l'animal se tient en boule et parait abattu.

Durée de la crise 54'.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXIII, 660 gr.

5 h, 12'. Injection de 1,3 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr.

5 h. 17' 30". Crise convulsive généralisée; l'animal tremblait déjà un peu auparavant.



5 h. 50'. Fin de la crise, le cobaye se remet sur ses pattes; quelques secousses musculaires qui cessent bientôt. Pas d'émission d'urine pendant la crise. Durée de la crise 32'.

Survie. Amaigrissement. Mort un mois après.

Autopsie : reins pâles, avec marbrures violacées.

Cobaye CXIV, 380 gr.

4 h. 47'. Injection de 0,75 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr.

4 h. 50'. Légère trémulation.

4 h. 55'. Émission abondante d'urine. Pas de tremblement.

5 h. Temp. 38°3. Pas de tremblement.

5 h. 15'. Émission d'urine plus claire que la précédente et un peu moins abondante.

6 h. Temp. 38°2.

Survie; pas de crise convulsive. Les deux urines émises contiennent de la résorcine, la première en plus grande quantité que la seconde. On est en droit de penser que cette polyurie éliminatrice a empêché la production de la crise. Amaigrissement les jours suivants.

Cobaye CXV, 610 gr.

10 h. Injection de 1,5 c.c. de la solution, soit 0,245 gr. par kilogr.

10 h. 02'. Tremblement.

10 h. 03' 30''. Grande crise convulsive, l'animal tombe une première fois et arrive à se relever, puis tombe de nouveau et reste sur le côté animé de mouvements intenses.

10 h. 06'. Les mouvements sont par moments extrêmement intenses, et la tête s'étend sur le tronc; puis ils diminuent légèrement et la tête tend à se fléchir entre les pattes antérieures.

11 h. Temp. 36°7; le bruit laryngé, qui existait depuis 10 h. 15' et était devenu continuel depuis 10 h. 30' jusqu'à 10 h. 50' a cessé. Corps complètement flasque: atonie musculaire complète.

11 h. 45'. Les mouvements continuent, mais ont beaucoup diminué d'intensité.

11 h. 52'. Temp. 32°5; mouvements plus espacés, mais chacun assez violent.

11 h. 57'. L'animal fait un premier effort pour se relever sans y arriver; deuxième effort infructueux, une minute après; les mouvements sont espacés.

12 h. 05'. L'animal arrive à se relever, mais les pattes postérieures sont encore repliées sous le corps.

12 h. 10'. Temp. 33°; quelques mouvements espacés, peu amples.

Survie. Crise de 2 heures de durée. Amaigrissement les jours suivants.

3° Hydroquinone.

Cobaye CXVI, 590 gr.

4 h. 28'. Injection de 3 c.c. d'une solution d'hydroquinone à 5 °/o, soit 0,25 gr. par kilogr.

4 h. 30'. Tremblement.

4 h. 32' Accès convulsif généralisé.

4 h. 55'. Mort. Survie : 27'.

Cobaye CXVII, 325 gr.

4 h. 44'. Injection de 1,3 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr
4 h. 45' 30''. Un peu d'agitation.
4 h. 46' 30''. Tremblement généralisé.
4 h. 47'. Grande crise convulsive ; animal aplati sur la table.
5 h. 50'. Les mouvements diminuent d'amplitude.
6 h. 04'. Mort. Survie 1 h. 20'.

Examen histologique : Reins : par endroits, protoplasma homogène, noyau clair parfois d'aspect vésiculeux, à peine visible en certaines cellules, les nucléoles seuls restant bien distincts, complètement disparu dans d'autres. Lambeaux protoplasmiques sans noyau.

Foie : lésions diffuses dans le lobule ; certaines cellules ont un noyau pâle ; à peine coloré ; parfois il manque complètement. Protoplasma homogène. En d'autres endroits, les cellules paraissent évidées ; on voit nettement le noyau et la périphérie de la cellule, mais la partie centrale, périnucléaire est claire ou contient seulement quelques grains colorés. Il semble que ce soit le premier degré de la tuméfaction transparente.

Cobaye CXVIII, 450 gr.

5 h. 10'. Injection de 1,15 c.c. de la solution, soit 0,15 gr. par kilogr.
5 h. 12'. Léger tremblement qui augmente et devient généralisé.
5 h. 14' 30''. Tremblement généralisé intense ; mais l'animal ne tombe pas sur le côté.
5 h. 35'. Les mouvements diminuent d'intensité.
5 h. 40'. Encore quelques contractions musculaires.
5 h. 46'. L'animal se met à marcher.
Survie : durée de la crise 44'. Mort trois jours après.

Examen histologique. Reins : tuméfaction de l'épithélium des tubes contournés ; dilatation des vaisseaux sanguins ; en certains points hémorragies ; en d'autres, nécrose épithéliale, restes de protoplasme vitreux, avec noyaux mal colorés. — Foie : quelques foyers au milieu du lobule où les cellules sont vitreuses, remplies de boules claires irrégulières. — Thyroïde : peu de vésicules colloïdes ; cellules épithéliales gonflées à aspect vitreux dans le tissu intervésiculaire.

Cobaye CXIX, 815 gr.

4 h. 44' 30''. Injection de 1,8 c.c. de la solution d'hydroquinone, soit 0,11 gr. par kilogr.
4 h. 46' 30''. Quelques mouvements.
4 h. 49'. Tremblement généralisé, mais l'animal reste debout.
5 h. 13'. Continuation des convulsions. Temp. 39°3.
5 h. 15'. Diminution des mouvements.
5 h. 25'. Quelques mouvements peu marqués.
5 h. 45'. Tout mouvement a disparu.
Survie. Amaigrissement.

C) DÉRIVÉS CARBOXYLÉS DISUBSTITUÉS (ACIDES PHTALIQUES).

Les trois dérivés disubstitués carboxylés ont une toxicité, qui pour chacun d'eux est légèrement supérieure à celle du dérivé carboxylé monosubstitué. La dose toxique de l'acide benzoïque par kilogramme d'animal



est de 1,4 gr., soit 0,0114 mol.-gr.; celle de l'acide orthophtalique qui est des trois isomères le moins toxique est de 1,76 gr., soit 0,0106 mol.-gr.; celle de l'acide métaphtalique est notablement plus forte et atteint 1,30 gr., soit 0,0077 mol.-gr.; et celle de l'acide paraphtalique est de 1,60 gr., soit 0,0096 mol.-gr.

L'injection de ces dérivés, à l'état de sels de soude, ne provoque que de l'hypothermie; dans un cas le thermomètre marquait 34°5 vingt deux minutes après l'injection, et la mort n'arrive que 8 heures plus tard avec une température de 27°. Avec les doses inférieures à la dose mortelle, le thermomètre s'abaisse encore à 35° ou même 33°, pour remonter ensuite lentement; plus de 6 heures après l'injection, il peut n'être encore qu'à 36°.

On n'observe avec les acides phtaliques ni convulsions, ni tremblement, ni hypotonie musculaire. Pourtant avec un premier échantillon d'acide orthophtallique (sans doute insuffisamment purifié), nous avons observé dans deux cas une crise convulsive tardive; mais un autre échantillon chimiquement pur, du même acide et ceux des deux autres isomères ne déterminèrent ni tremblement ni agitation musculaire.

Quelques minutes après l'injection, l'animal se met en boule; il se tient immobile, le poil hérissé; si la dose est suffisante, la mort arrive lentement en 3 à 5 heures, et même en 8 heures; avec les doses plus élevées, elle survient en deux heures ou deux heures et demie.

Les lésions constatées à l'autopsie sont plus intenses que celles observées avec l'acide benzoïque. Les muqueuses de l'estomac et de l'intestin sont congestionnées; parfois la muqueuse gastrique présente des ulcérations superficielles au niveau de la grande courbure. Dans d'autres cas c'est le cœcum qui est le plus profondément atteint; sa muqueuse présente un aspect véritablement ecchymotique; on peut y trouver des ulcérations ou des placards noirâtres d'aspect gangréneux. Enfin plus rarement les lésions sont plus marquées au niveau de l'intestin grêle. L'aspect des reins est variable; tantôt congestionnés ils sont souvent d'apparence normale.

Ces trois dérivés sont donc plus actifs que l'acide benzoïque; un seul d'entre eux a une toxicité légèrement supérieure à celle du benzène, les deux autres sont moins toxiques. L'addition d'un second radical COOH n'a pas augmenté l'effet atténuant qu'avait produit la première substitution, vis-à-vis de l'action toxique du noyau benzène et dans le cas de l'acide métaphtalique la toxicité est la même que pour le benzène.

Si nous comparons la toxicité des trois acides phtalliques suivant la



position des substitutions, nous voyons qu'on doit les classer de la façon suivante, d'après l'ordre décroissant de leur toxicité : *méta, para, ortho.*

Protocoles des expériences faites avec les acides phtaliques.

ACIDE ORTHOPHTALIQUE.

Cobaye CXX, 595 gr.

10 h. 46'. Injection de 5,9 c.c. de solution d'acide orthophtalique à 10 % dans la soude; soit 1 gr. par kilogr.
11 h. Animal immobile, en boule.
11 h. 10'. L'animal paraît mieux et se remue.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXXI, 540 gr.

10 h. 20'. Injection de 7 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.
10 h. 44'. Animal immobile. poil hérissé; éternuments répétés.
10 h. 54'. Emission d'urines laiteuses et jaunâtres; 46 respirations par minute; animal en boule.
11 h. 08'. Emission d'urines claires, légèrement jaunâtres.
11 h. 17'. L'animal progresse sur la table; se met en boule quand il s'arrête. Respirations: 66.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXXII, 315 gr.

10 h. 27'. Injection de 4,09 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.
10 h. 32'. Température 37°75.
10 h. 48'. Miction; puis le cobaye reste immobile, en boule.
11 h. 10'. Température 35°8.
11 h. 25'. Même état; respirations : 68.
2 h. L'animal est toujours en boule.
Survie.

Cobaye CXXIII, 315 gr.

10 h. 29'. Injection de 4,4 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.
10 h. 35'. Température 38°7.
10 h. 40'. Respiration ralentie; mouvements saccadés de la tête et du cou.
10 h. 56'. Trémulations dans tout le corps.
10 h. 58'. Convulsions généralisées; l'animal tombe sur le côté.
11 h. 01'. Continuation des convulsions; mouvements convulsifs des yeux.
11 h. 06'. Température 36°1; l'animal s'est redressé, mais les convulsions persistent.
11 h. 12'. Mort. Survie 43'.
Autopsie : Beaucoup de liquide dans le péritoine.

Cobaye CXXIV, 540 gr.

10 h. 19'. Injection de 8,1 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.
10 h. 35'. Animal immobile, en boule; respirations saccadées : 88 par minute; éternuments, hoquet.
11 h. Agitation; mouvements saccadés de la tête.



11 h. 15'. L'animal tombe sur le côté; quelques mouvements convulsifs des pattes, surtout des antérieures.
11 h. 25'. De temps en temps crise convulsive généralisée.
11 h. 35'. Mort. Survie 1 h. 16'.
Autopsie : Beaucoup de liquide dans le péritoine. Pas de l'hémorragie.

Nouvelle série

Cobaye CXXV, 390 gr.
11 h. 05'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.
11 h. 38'. Température 33°5.
5 h. 35'. Température 38°5. Bon état.
Survie.

Cobaye CXXVI, 645 gr.
11 h. 05'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.
11 h. 32'. Température 34°8; l'animal est en boule depuis un quart d'heure environ.
11 h. 53'. Température 33°8.
5 h. 40'. Température 38°6. Bon état.
Survie.

Cobaye CXXVII, 530 gr.
11 h. 23' 5''. Injection de 7,4 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.
12 h. 01'. Animal très agité; température 38°.
6 h. Température 38°4.
Survie.

Cobaye CXXVIII, 545 gr.
11 h. 23'. Injection de 8,1 c.c de la solution, soit 1,48 gr. par kilogr.
11 h. 59'. Température 35°; animal immobile, poil hérissé.
6 h. Température 39°1.
Survie; mort secondairement au bout de 3 semaines.

Cobaye CXXIX, 500 gr.
11 h. 05'. Injection de 7,5 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.
11 h. 35'. Température 35°5.
4 h. 53'. Température 36°5.
Survie.

Cobaye CXXX, 600 gr.
11 h. 07'. Injection de 9,5 c.c. de la solution, soit 1,58 gr. par kilogr.
5 h. 50'. Température 37°.
Survie.

Cobaye CXXXI, 445 gr.
11 h. 08'. Injection de 7,2 c.c. de la solution, soit 1,61 gr. par kilogr.
11 h. 37'. Temp. 33°.
4 h. 55'. Temp. 36°.
Survie. Amaigrissement. Mort 3 jours après; pas de lésions intestinales.

Cobaye CXXXII, 490 gr.

11 h. 09'. Injection de 8,3 c.c., soit 1,7 gr. par kilogr.

5 h. 32'. Temp. 36°.

Survie.

Cobaye CXXXIII, 510 gr.

11 h. 50'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 1,76 gr. par kilogr.

Mort à 2 heures. Survie 2 heures environ.

Autopsie : lésions disséminées de l'estomac, du cœcum, du gros intestin.

Cobaye CXXXIV, 460 gr.

11 h. 54'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 1,95 gr. par kilogr.

2 h. Mort.

Autopsie : Lésions disséminées de l'estomac, du cœcum, du gros intestin.

Cobaye CXXXV, 475 gr.

11 h. 54'. Injection de 9,5 c.c., soit 2 gr. par kilogr.

Mort à 2 heures en revenant au laboratoire.

Autopsie : Cœcum complètement ecchymotique.

ACIDE MÉTAPHTALIQUE.

Cobaye CXXXVI, 360 gr.

10 h. 14'. Injection de 5,4 c.c. de solution d'acide paraphtalique à 10 % dans la soude, soit 1,5 gr. par kilogr.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXXXVII, 480 gr.

10 h. 48'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXXXVIII, 325 gr.

10 h. 45'. Injection de 7,3 c.c. de la solution, soit 2,25 par kilogr.

Mort à 1 heure.

Autopsie : Muqueuse stomacale congestionnée, non ulcérée ; intestin rouge.

Cobaye CXXXIX, 355 gr.

11 h. 10'. Injection de 8,6 c.c. de la solution, soit 2,45 gr. par kilogr.

12 h. 20'. Animal immobile. Temp. 32°.

Mort à 3 heures.

Autopsie : Muqueuse de l'estomac congestionnée le long de la grande courbure ; muqueuse du gros intestin très congestionnée, quelques hémorragies sur celle de l'intestin grêle. Foie : grisâtre. Reins : normaux.

Cobaye CXL, 460 gr.

10 h. 31'. Injection de 4,8 c.c. d'une solution à 20 % de métaphtalate de soude cristallisée, soit 2,08 gr. par kilogr.

Mort à 1 heure en revenant au laboratoire.

Autopsie : Aspect ecchymotique de la muqueuse du gros intestin. Estomac sain.

Cobaye CXLI, 475 gr.

10 h. 38'. Injection de 9,9 c.c. d'une solution de métaphtalate de soude cristallisée à 10 %, soit 2,09 par kilogr.

Mort à 1 1/2 heure.

Autopsie : Beaucoup de liquide dans le péritoine; quelques lésions ecchymotiques sur le cæcum et le gros intestin. Estomac sain.

Cobaye CXLII, 380 gr.

11 h. 10'. Injection de 8,35 c.c. d'une solution d'acide métaphtalique à 10 % dans la soude, soit 2,2 gr. par kilogr.

Mort à 1 1/2 heure

Autopsie : Ulcérations de la muqueuse de l'estomac, le long de la grande courbure; sur le gros intestin quelques ulcérations parallèles aux artères. Quelques ulcérations aussi dans l'intestin grêle.

Nouvelle série; expériences faites avec un nouvel échantillon purifié.

Cobaye CXLIII, 550 gr.

11 h. 45'. Injection de 8,5 c c. d'une solution de l'acide métaphtalique à 10 % dans la soude, soit 1,54 gr. par kilogr.

Mort à 3 h. 45'. Survie 4 h.

Autopsie : Congestion et ulcérations de la muqueuse de l'estomac; congestion de la muqueuse de l'intestin grêle au niveau de quelques anses.

Cobaye CXLIV, 545 gr.

11 h. 22'. Injection de 8,2 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

11 h 40'. Temp. 35°5.

Mort à 3 1/2 h. Survie 4 h. 8'.

Autopsie : lésions surtout marquées au niveau de l'intestin grêle; l'estomac et le cæcum sont peu atteints.

Cobaye CXLV, 545 gr.

11 h. 24'. Injection de 7,1 c.c., soit 1,3 gr. par kilogr.

11 h. 45'. Temp. 35°2.

Mort à 4 1/2 h.

Autopsie : lésions surtout marquées au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle ; l'estomac et le cæcum sont peu atteints.

Cobaye CXLVI, 500 gr.

12 h. Injection de 6,5 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.

4 h. 45'. Température 22°5 ; animal complètement affaissé, mourant.

Mort à 5 h. 45'. Survie 5 h. 45'.

Autopsie : Congestion et quelques érosions hémorragiques de la muqueuse de l'estomac, près de la grande courbure. Congestion d'une anse de l'intestin grêle où la muqueuse est ecchymotique. Poumons congestionnés.

Cobaye CXLVII, 585 gr.

11 h. 50'. Injection de 7 c.c. de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

4 h. 50'. Température 38°1.

Mort le lendemain.

Autopsie : Péritonite périhépatique avec exsudats; foie marbré. Quelques érosions hémorragiques de la muqueuse de l'estomac le long de la grande courbure. Pas de perforation intestinale, ni stomacale appréciable.

Cobaye CXLVIII, 690 gr.

11 h. 18'. Injection de 8,3 c.c. de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

5 h. 30'. Température 38°5.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CIL, 445 gr.

11 h. 20'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 1,1 gr. par kilogr.

5 h. 40'. Température 38°4.

Survie.

Cobaye CL, 335 gr.

11 h. 21'. Injection de 3,4 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kilogr.

5 h. 30'. Température 37°8.

Survie.

ACIDE PARAPHTALIQUE.

Cobaye CLI, 310 gr.

11 h. Injection de 10 c.c. d'une solution à 5 % d'acide paraphtalique dans la soude, soit 1,60 gr. par kilogr.

L'animal se met en boule, poil hérissé ; respiration haletante.

Mort dans la nuit, donc en moins de 20 heures.

Autopsie : Assez grande quantité de liquide clair dans le péritoine; surrénales, foie, thyroide, poumons congestionnés; reins blanchâtres.

Cobaye CLII, 320 gr.

11 h. Injection de 9,6 c.c. de la solution soit 1,50 gr. par kilogr.

11 h. 05'. L'animal est immobile, respiration difficile.

11 h. 30'. Bon état.

Mort le lendemain à 10 h. du matin. Survie 23 heures.

Cobaye CLIII, 230 gr.

10 h. 45'. Injection de 6,44 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLIV, 265 gr.

10 h. 55'. Injection de 6,36 c.c. de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

Survie. Mort après 5 jours; reins marbrés, foie normal.

Nouvelle série.

Cobaye CLV, 460 gr.

11 h. 50'. Injection de 18,5 c.c. d'une solution à 5 %, soit 2 gr. par kilogr.

Mort à 1 heure en revenant au laboratoire.

Autopsie : Estomac congestionné, ecchymoses sur la muqueuse; ulcérations en points arrondis sur l'intestin grêle ; ecchymoses diffuses sur la muqueuse du cœcum ; reins congestionnés.



Cobaye CLVI, 510 gr.

11 h. 55'. Injection de 15,5 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

4 h. 55'. Température 31°; animal immobile, poil hérissé.

6 h. 30'. Température 31°; l'animal est couché sur le flanc.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Muqueuse de l'estomac congestionnée, mais non ulcérée ; muqueuse du cœcum ecchymotique par place ; de même large plaque noirâtre ecchymotique au début du gros intestin. Reins congestionnés.

Cobaye CLVII, 560 gr.

11 h. 58'. Injection de 15 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.

5 h. Température 31°; animal immobile, poil hérissé.

6 h. 20', Température 32°5.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Muqueuse de l'estomac congestionnée, non ulcérée; muqueuse du cœcum ecchymotique avec grande plaque noirâtre. Reins congestionnés.

Cobaye CLVIII, 360 gr.

5 h. 45'. Injection de 9,3 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Lésions très marquées sur le cœcum.

Cobaye CLIX, 375 gr.

5 h. 46'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Lésions hémorragiques du cœcum.

Cobaye CLX, 400 gr.

10 h. 45'. Injection de 9 c.c., soit 1,12 gr. par kilogr.

11 h. 45'. Animal complètement affaissé.

Mort à 1 heure. Survie 2 h. 15'.

Autopsie : Lésions hémorragiques de la muqueuse de l'estomac et de celle du cœcum. Reins pâles. Foie violacé.

Cobaye CLXI, 425 gr.

10 h. 45'. Injection de 8,5 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kilogr.

11 h. 44'. Temp. 31°5.

Mort à 3 heures. Survie 4 h. 15'.

Autopsie : Lésions surtout marquées au niveau de la muqueuse de l'estomac et du cœcum, moins intenses sur le reste de l'intestin. Reins pâles; foie violacé.

Cobaye CLXII, 410 gr.

11 h. 37'. Injection de 8 c.c. de la solution, soit 1,02 gr. par kilogr.

11 h. 55'. Temp. 35°2.

Mort à 2 heures. Survie 2 h. 30'.

Autopsie : Épanchement péritonéal légèrement teinté de sang. Muqueuse de l'estomac ecchymotique; congestion de l'intestin.



Cobaye CLXIII, 455 gr.

11 h. 35'. Injection de 6,5 c.c. de la solution, soit 0,714 gr. par kilogr.

11 h. 32'. Temp. 33°.

Mort à 3 heures. Survie 3 h. 30'.

Autopsie : Épanchement hémorragique dans le péritoine avec caillots dans le grand épiploon. Ulcérations de la muqueuse de l'estomac. Rougeur ecchymotique de la muqueuse du gros intestin.

Cobaye CLXIV, 370 gr.

11 h. 02'. Injection de 3,7 c.c., soit 0,5 gr. par kilogr.

5 h. 30'. Temp. 38°5.

Survie.

Cobaye CLXV, 400 gr.

10 h. 58'. Injection de 5,5 c c., soit 0,68 par kilogr.

5 h. 20'. Temp. 38°2.

Survie.

Cobaye CLXVI, 640 gr.

11 h. Injection de 12,8 c.c., soit 1 gr. par kilogr. (ces trois derniers cobayes injectés le même jour avec la même solution).

5 h. 15'. Temp. 39°2.

Survie.

Cobaye CLXVII, 265 gr.

10 h. 54'. Injection de 6,3 de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

11 h. 23'. Temp. 31°.

6 h. 05'. Temp. 34°; animal en boule.

Mort dans la nuit.

Autopsie : pas de lésions à l'estomac, à l'intestin ni au cœcum sauf un petit point congestionné.

Cobaye CLXVIII, 660 gr.

10 h. 59'. Injection de 17,1 c.c., soit 1,3 gr. par kilogr.

11 h. 25'. Temp. 37°2.

11 h. 46'. Temp. 36°5.

6 h. 10'. Temp. 38°5.

Survie.

Cobaye CLXIX, 445 gr.

11 h. 03'. Injection de 13,35 c.c., soit 1,5 gr. par kilogr.

11 h. 21'. Temp. 37°1.

11 h. 43'. Temp. 36°5.

6 h. 18'. Temp. 38°5.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLXX, 730 gr.

11 h. 08'. Injection de 23,36 c.c., soit 1,6 gr. par kilogr.



11 h. 30′. Temp. 34°5.
6 h. 25′. Temp. 27°; poil hérissé.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Ulcérations de la muqueuse de l'estomac; congestion de la région pylorique. Congestion d'une partie de l'intestin grêle. Cœcum presque entièrement sain.

DÉRIVÉS DISUBSTITUÉS A DEUX SUBSTITUTIONS DIFFÉRENTES.

A) *Deux radicaux hydrocarburés.*

Paracymène $[C_6H_4(\underset{1.}{CH_3})(\underset{4.}{C_3H_7})]$. Le paracymène est un dérivé disubstitués dans lequel les deux substitutions sont formées par des radicaux hydrocarburés, le radical *méthyl* CH_3, et le radical *propyl* C_3H_7. La toxicité est faible; elle est en effet de 2,5 c.c., soit 2,162 gr., soit 0,01613 mol.-gr. par kilogramme d'animal. La mort arrive lentement, en six heures et demie dans un cas, sans que l'animal présente de convulsions, ni d'agitation musculaire. Le seul phénomène observé est l'hypothermie; la température s'abaisse à 33°, 30°5, 29°, même assez longtemps avant la mort. Avec les doses plus faibles, même quand l'animal guérit, l'abaissement de la température rectale peut atteindre 35° ou 34°. L'action de ce corps n'est pas absolument constante; nous avons observé la mort d'un cobaye avec une dose notablement inférieure à la dose mortelle; dans ce cas, la survie fut de 25 heures; et la température trois quarts d'heure avant la mort était de 25°2.

A l'autopsie le péritoine est congestionné et présente parfois des ecchymoses sur son feuillet pariétal; l'estomac et l'intestin sont de même congestionnés; la muqueuse gastrique est rouge; elle ne présentait d'ulcérations que dans un seul cas.

Le paracymène est moins toxique que le benzène que les dérivés mono-substitués, et même que les xylènes, dérivés disubstitués. La toxicité moléculaire de l'orthoxylène est cependant légèrement inférieure.

Protocoles des expériences faites avec le paracymène.

Cobaye CLXXI, 320 gr.
10 h. 55′. Injection de 0,45 c.c. de paracymène, soit 1,4 c.c. par kilogr.
11 h. 15′. Temp. 38°6.
4 h. 30′. Temp. 37°4 ; animal en boule; poil hérissé.
Survie.

Cobaye CLXXII, 390 gr.
10 h. c6′. Injection de 0.7 c.c. de paracymène, soit 1,79 c.c. par kilogr.
4 h. 50′. Temp. 36°4.

6 h. 20'. Temp. 35°2.

Mort le lendemain à 11 heures du matin ; à 10 h. 1/4 sa température était de 25°2.

Survie 25 heures.

Autopsie : Péritoine un peu congestionné; reins congéstionnés; pas de congestion de la muqueuse stomacale, mais ulcération près de la grande courbure.

Cobaye CLXXIV, 510 gr.

10 h. 12'. Injection de 1 c.c., soit 2 c.c. par kilogr.

6 h. 25'. Temp. 38°.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLXXV, 450 gr.

11 h. 55'. Injection de 1 c.c., soit 2,2 c.c. par kilogr.

6 h. Temp. 34°: animal immobile, en boule.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLXXVI, 510 gr.

11 h. 30'. Injection de 1,25 c.c., soit 2,5 c.c. par kilogr.

6 h. 10'. Temp. 29°.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Péritoine non altéré; estomac et intestin sains; foie : fines granulations grises.

Cobaye CLXXVII, 360 gr.

9 h. 45'. Injection de 0,9 c.c., soit 2,5 c.c. par kilogr.

Mort à 4 h. 15'. Survie 6 h. 30'.

Autopsie : Intestin congestionné; muqueuse de l'estomac congestionnée, sans être ulcérée. Foie, reins congestionnés.

Cobaye CLXXVIII, 520 gr.

9 h. 48'. Injection de 1,4 c.c., soit 2,7 c.c. par kilogr.

4 h. 40'. Temp. 33°5.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Quelques ecchymoses dans le gros intestin ; muqueuse de l'estomac peu congestionnée avec placards jaunâtres.

Cobaye CLXXIX, 440 gr.

11 h. 30'. Injection de 1,3 c.c., soit 2,95 c.c. par kilogr.

6 h. 10'. Temp. 30°5.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Estomac congestionné sans ulcérations; intestin congestionné; ecchymoses sur la muqueuse du gros intestin. Le foie présente un placard blanchâtre, comme brûlé par action directe du produit.

B) *Un radical hydrocarburé et un radical oxydrile.*

Crésols [$C_6H_4(CH_3)(OH)$]. Les trois crésols sont remarquablement toxiques; l'association d'un radical CH_3 et d'un radical hydroxyle constitue



une molécule plus toxique que toutes celles que nous avons étudiées jusqu'ici. En effet, si la toxicité de l'orthocrésol est de 0,36 gr., soit 0,0033 mol.-gr. par kilogramme d'animal, celle du métacrésol et celle du paracrésol sont l'une et l'autre égale à 0,10 gr., soit 0,000925 mol.-gr.; or, la toxicité de la pyrocatéchine, le corps le plus toxique de tous ceux que nous avons étudiés jusqu'ici, est seulement de 0,00136 mol.-gr.

Les phénomènes consécutifs à l'injection varient suivant la dose employée. Avec l'orthocrésol, la mort n'arrive que quand la dose injectée atteint 0,36 gr. par kilogramme d'animal; une minute et demie environ après l'injection dans le péritoine, le tremblement apparaît; il est bientôt généralisé; tous les muscles sont agités de mouvements; l'animal tombe sur le côté en proie à une crise de convulsions cloniques intense. En même temps le corps est complètement flasque, et l'hypotonie musculaire est absolue. La température s'abaisse rapidement; dans un cas elle était à 37°1, treize minutes après l'injection, à 30°5, vingt trois minutes plus tard, à 28° enfin cinquante cinq minutes après l'injection et un quart d'heure avant la mort. La dose limite amène la mort en une heure dix minutes; les convulsions durent pendant tout le temps; elles diminuent pourtant d'intensité vers la quarantième minute après l'injection; mais une certaine agitation musculaire persiste jusqu'à la fin. Avec les doses supérieures la mort arrive plus rapidement, parfois en 35 minutes; les phénomènes sont les mêmes Si la quantité injectée est inférieure à 0,36 gr. par kilogramme, la crise convulsive est moins intense; on l'observe encore avec 0,34 gr. par kilogramme; avec 0,32 gr. il n'y a plus que quelques trémulations; les doses inférieures ne donnent aucun signe d'excitation musculaire. Deux fois nous avons observé des morts tardives; un cobaye qui avait reçu 0,34 gr. par kilogramme, mourut dans la nuit suivante, c'est-à dire plus de 8 heures après l'injection; un autre avec une dose correspondant à 0,25 gr. par kilogramme, mourut 30 heures après, mais dans ce cas il y avait une perforation du cœcum et de la péritonite.

L'autopsie permet de constater que le péritoine est congestionné; la muqueuse de l'estomac est rouge. Chez le cobaye qui mourut plus de 8 heures après l'injection, il y avait des ulcérations du cœcum; si une de ces ulcérations perfore la paroi, une péritonite peut se déclarer et entraîner la mort par mécanisme infectieux secondaire.

Avec le métacrésol et le paracrésol, les phénomènes sont un peu différents. Les doses toxiques de 0,10 gr. par kilogramme ne déterminent pas de crises convulsives; à peine constate-t-on un peu de tremblement; ce sont des secousses musculaires qui apparaissent tardivement, et durent



peu; il n'y a pas non plus d'atonie musculaire. L'animal reste immobile, le poil hérissé; la température s'abaisse lentement; une demi heure après l'injection elle est encore parfois au-dessus de 39°; puis elle s'abaisse à 36°; la mort arrive lentement en 6 à 8 heures ou même davantage. C'est là un tableau qui rappelle assez exactement l'intoxication par le toluène. De même que pour le toluène, les phénomènes sont assez variables, la dose limite est difficile à préciser, et avec une même dose la survie est variable; de 6 heures 10 minutes dans une expérience avec 0,10 gr. de paracrésol, elle fut dans une autre de 22 heures; et pourtant ces deux cobayes étaient de poids identiques.

Si on injecte des doses supérieures, les phénomènes sont tout différents; la crise convulsive apparaît; elle est précoce, intense, et généralisée comme avec l'orthocrésol. L'hypotonie musculaire est complète; la température tombe rapidement à 35°; elle peut même dans ces cas descendre très bas, 28°, et même 24°5 un certain temps avant la mort. Dans ces cas il n'y a jamais d'ulcération de la muqueuse du tube digestif; celle-ci est seulement congestionnée.

C'est là un tableau qui rappelle celui de l'intoxication par l'acide phénique; même crise convulsive précoce et intense, même atonie musculaire complète; même absence de lésions à l'autopsie. Il s'en éloigne pourtant par quelques caractères, et surtout par une survie plus prolongée atteignant deux et trois heures ou même davantage.

Parfois la crise convulsive ne dure pas tout le temps; le tremblement s'arrête à un moment donné, l'animal se met en boule et ne meurt que beaucoup plus tard; dans un cas nous l'avons vu être pris d'une nouvelle crise convulsive, après avoir triomphé de la première.

Avec les doses inférieures à la dose toxique, il n'est pas rare de voir des mictions abondantes se produire aussitôt après l'injection; l'animal ne paraît pas incommodé, parfois même sa température ne s'abaisse pas, il a éliminé rapidement le poison.

Ainsi les deux radicaux CH_3 et OH réunis dans un molécule semblent additionner leurs effets sans les confondre. La toxicité est toujours augmentée; elle est supérieure à celle de tous les dérivés hydrocarburés ou hydroxylés. Mais certains phénomènes comme les convulsions et l'hypotonie musculaire, qui ne sont pas favorisés par la présence du radical CH_3, n'apparaissent qu'à une dose relativement élevée, supérieure pour le métacrésol et le paracrésol à la dose toxique.

Protocoles des expériences faites avec les crésols.

ORTHOCRÉSOL.

Cobaye CLXXX, 375 gr.

10 h. 22′ 30″. Injection de 1,9 c.c. d'une solution d'orthocrésol au dixième avec quinze gouttes de soude pour 10 c.c. de solution, soit 0,50 gr. par kilogr.
10 h. 25′. Tremblement qui va en augmentant; l'animal tombe sur le côté.
10 h. 30′. Grande crise convulsive; corps complètement flasque. Temp. 36°3.
10 h. 50′. Temp. 30°5; les convulsions sont moins intenses.
11 h. 05′. Convulsions presque terminées.
11 h. 20′. Mort. Survie 58′; l'animal paraissait mort depuis déjà 5 minutes.

Autopsie : péritoine congestionné; un fœtus assez gros dans l'utérus.

Cobaye CLXXXI, 330 gr.

10 h. 40′ 30″. Injection de 1,4 c.c. de la solution, soit 0,49 gr. par kilogr.
10 h. 42′. Tremblement; l'animal tombe sur le côté.
10 h. 46′. Temp. 37°. Grande crise convulsive.
11 h. Temp. 32°6; convulsions continuent.
11 h. 07′. Arrêt des convulsions et de la respiration.
11 h. 15′. Mort. Survie 35′.

Cobaye CLXXXII, 475 gr.

11 h. 05′. Injection de 1,7 c.c. de la solution, soit 0,36 gr. par kilogr.
11 h. 07′. Tremblement; bientôt l'animal tombe sur le côté; le corps est complètement flasque.
11 h. 18′. Temp. 37°1; les convulsions continuent.
11 h. 41′. Temp. 30°5; convulsions moins intenses.
12 h. Temp. 28°.
Mort à 12 h. 15′.

Autopsie : Un fœtus de 35 gr. dans le ventre. La muqueuse de l'estomac est un peu rouge. Pas d'ulcérations de l'intestin, mais dilatation des vaisseaux.

Cobaye CLXXXIII, 465 gr.

10 h. 54′. Injection de 1,55 c.c., soit 0,34 gr. par kilogr.
10 h. 57′. Tremblement qui devient bientôt généralisé; le cobaye s'affaise sur la table.
11 h. 19′. Temp. 36°9; tremblement toujours très intense; affaissement moins marqué.
11 h. 30′. L'animal continue à trembler, mais il s'est relevé et marche sur la table.
6 h. Temp. 35°5.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Quelques fausses membranes sur l'intestin. Exulcérations multiples de la muqueuse du cœcum; pas de perforation. Muqueuse de l'estomac un peu congestionnée.

Cobaye CLXXXIV, 575 gr.

11 h. 03′. Injection de 1,85 c.c., soit 0,32 gr. par kilogr.
11 h. 15′. Pas de tremblements, temp. 38°4; miction; quelques trémulations musculaires.
11 h. 33′. Temp. 38°; miction d'urine claire.

11 h. 55'. Temp. 36°5.
5 h. 55'. Temp. 38°7.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLXXXV, 350 gr.
11 h. 17'. Injection de 1 c.c., soit 0,28 gr. par kilogr.
11 h. 28'. Temp. 39°. Pas de convulsions; un peu de tremblements.
11 h. 50'. Temp. 37°3. Pas de tremblement.
4 h. 45'. Temp. 35°5. Pas de tremblement.
Survie : quinze jours après, abcès souscutané au point d'injection.

Cobaye CLXXXVI, 400 gr.
10 h. 20' 30''. Injection de 1 c.c., soit 0,25 gr. par kilogr.
10 h. 35'. Temp. 38°6; animal en boule; pas de convulsions; miction abondante à 10 h. 30'.
10 h. 55'. Temp 37°6; bon état; l'animal ne paraît pas incommode.
11 h. 32'. Temp. 38°.
4 h. 50'. Temp. 37°5.
Mort le lendemain à 4 h. du soir.
Autopsie : Péritonite avec placards purulents; large perforation du cœcum.

MÉTACRÉSOL.

Cobaye CLXXXVII, 330 gr.
11 h. 02'. Injection de 1 c.c. d'une solution de métacrésol au dixième avec quatorze gouttes de soude, soit 0,30 gr. par kilogr.
11 h. 05'. Grande crise convulsive.
11 h. 29'. Temp. 36°2; la crise continue, hypotonie complète.
Mort à 2 h. 30'; survie 3 h. 28'.
Autopsie : pas de lésions du péritoine; l'intestin et l'estomac sont congestionnés; exulcération de la muqueuse de l'estomac le long de la grande courbure.

Cobaye CLXXXVIII, 390 gr.
11 h. 03'. Injection de 0,8 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr.
11 h. 08'. Tremblement.
11 h. 35'. Temp. 36°3; le tremblement continue, mais l'animal peut se tenir debout et marcher.
12 h. L'animal ne tremble plus.
4 h. 50'. Pas de tremblement, mais l'animal est couché sur le côté.
Mort à 5 h. 20'; temp. 24°.
Autopsie : Liquide teinté dans le péritoine; estomac et intestin congestionnés. Ulcérations superficielles vers la petite courbure de l'estomac.

Cobaye CLXXXIX, 530 gr.
10 h. 39'. Injection de 0,8 c.c. de la solution, soit 0,15 gr. par kilogr.
11 h. 21'. Temp. 37°8; l'animal a eu un léger tremblement pendant environ 20 minutes; il est en boule.
11 h. 58'. Temp. 37°4.

5 h. 20'. Temp. 32°9.
5 h. 45'. Mort.

Autopsie : Intestin et estomac congestionnés. Muqueuse de l'estomac congestionnée sans ulcérations. Foie brunâtre.

Cobaye CXC, 480 gr.

10 h. 41'. Injection de 0,5 c.c., soit 0,10 gr. par kilogr.
11 h. 12'. Le cobaye a été un peu tremblant pendant quelque temps; mais il est bien maintenant. Temp. 39°5.
5 h. 33'. Temp. 36°6.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Pas de lésions intestinales ni gastriques visibles; deux fœtus dans l'utérus.

Cobaye CXCI, 355 gr.

11 h. 12'. Injection de 0,2 de la solution, soit 0,8 gr. par kilogr.
11 h. 22'. Temp. 38°6; un peu de tremblement, mais pas d'affaissement; l'animal peut marcher.
6 h. 05'. Temp. 37°4.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Quelques fausses membranes sur le péritoine; petite perforation au niveau de l'intestin grêle. Exulcérations de la muqueuse de l'estomac.

Cobaye CXCII, 370 gr.

11 h. 11'. Injection de 0,2 c.c., soit 0,5 gr. par kilogr.
11 h. 28'. Pas de tremblement. Temp. 40°5.
6 h. 10'. Temp. 40°5.
Survie.

PARACRÉSOL.

Cobaye CXCIII, 320 gr.

10 h. 36' 30". Injection de 1,3 c.c. d'une solution au dixième de paracrésol avec dix gouttes de soude pour 10 c.c. de solution ; soit 0,40 gr. par kilogr.
10 h. 38'. Grande crise convulsive.
10 h. 58'. La crise continue. La température est inférieure à 35°.
11 h. 48'. Temp. 24°5.
Mort à 1 h. 30'; survie 3 h.

Autopsie : Intestin grêle très congestionné; la muqueuse est rouge; l'estomac paraît sain.

Cobaye CXCIV, 325 gr.

10 h. 35'. Injection de 1 c.c. de la solution, soit 0,30 gr. par kilogr.
10 h. 37'. Tremblement.
10 h. 39'. Grande crise convulsive ; l'animal tombe sur le côté.
10 h. 55'. La crise continue; temp. 35°4.
11 h. 51'. La crise continue; temp. 28°.
1 h. 30'. Mort. Survie 2 h. 55'.

Autopsie : Intestin grêle congestionné; muqueuse exulcérée, rouge. Estomac à peu près normal. Poumons un peu congestionnés.

Cobaye CXCV, 315 gr.

10 h. 47′ 30″. Injection de 0,65 c.c., soit 0,20 gr. par kilogr.
10 h. 49′. Tremblement qui s'accentue: l'animal tombe sur le côté, et grande crise.
11 h. 01′. La crise continue. Temp. 36°4.
11 h. 15′. L'animal se relève; encore quelques secousses musculaires.
11 h. 45′. Temp. 33°; l'animal est en boule; quelques frissonnements.
12 h. Même état.
1 h. Tremblement; l'animal est tombé de nouveau sur le côté.
3 h. 20′. Tremblement; secousses musculaires. Temp. 29°6.
3 h. 29′. Mort. Survie 4 h. 42′.

Autopsie: Intestin congestionné surtout au niveau de la partie grêle; estomac congestionné avec des ulcérations de la muqueuse. Hémorragie dans les capsules surrénales; poumons congestionnés.

Cobaye CXCVI, 380 gr.

10 h. 39′. Injection de 0,6 c.c., soit 0,15 gr.
11 h. 16′. Temp. 36°9.
5 h. 15′. Temp. 37°2.
Survie.

Cobaye CXCVII, 500 gr.

10 h. 50′. Injection de 0,75 c.c., soit 0,15 gr. par kilogr.
11 h. 17′. Temp. 34°8; l'animal a eu seulement quelques mouvements musculaires; pas de crise convulsive.
11 h. 54′. Temp. 36°6; animal en boule.
5 h. 15′. Temp. 32°2; même état.
Mort dans la nuit; survie plus de 9 heures.

Autopsie: Muqueuse de l'estomac congestionnée; deux fœtus dans l'utérus.

Cobaye CXCVIII, 380 gr.

10 h. 40′. Injection de 0,4 c.c., soit 0,10 gr. par kilogr.
11 h. 23′. Temp. 36°9; l'animal a eu un peu de tremblement; mais pas de grande crise convulsive.
Mort à 4 h. 51′.

Autopsie: Liquide rosé dans le péritoine; intestin congestionné sur toute son étendue. Muqueuse de l'estomac congestionnée avec suffusion hémorragique sur une large surface au niveau de la grande courbure et du grand cul-de-sac.

Cobaye CXCIX, 370 gr.

10 h. 52′. Injection de 0,4 soit 0,10 gr. par kilogr.
11 h. 25′. Temp. 39°3; l'animal a eu seulement quelques mouvements.
5 h. 30′. Temp. 35°6.
Mort le lendemain à 9 heures du matin; survie 22 heures environ.

Autopsie: Pas de lésions intestinales ni gastriques visibles.

Cobaye CC, 445 gr.

11 h. 26′. Injection de 0,35 c.c., soit 0,08 gr. par kilogr.

5 h. 10'. Temp. 36°; animal en boule.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Péritonite avec exsudat purulent; perforation intestinale. Muqueuse de l'estomac congestionnée, avec des exulcérations.

Cobaye CCI, 535 gr.

11 h. 28'. Injection de 0,2 c.c., soit 0,056 gr. par kilogr.
5 h. 15'. Temp. 38°9; bon état.
Survie.

c) *Un radical hydrocarburé et un radical carboxylé.*

Acides toluiques [$C_6H_4(CH_3)(COOH)$]. Les acides toluiques sont des corps dans la constitution desquels entrent à la fois un radical hydrocarburé CH_3 comme dans le toluéne, et un radical carboxylé COOH, comme dans l'acide benzoïque. La toxicité de ces trois acides est intermédiaire entre celle du toluène qui est plus élevée, et celle de l'acide benzoïque qui est plus faible.

La dose toxique d'acide orthotoluique est de 0,90 gr., soit 0,00661 mol.-gr. par kilogramme d'animal; celle de l'acide métatoluique est de 0,74 gr., soit 0,00543 mol.-gr.; et celle de l'acide toluique est de 0,20 gr., soit 0,00882 mol.-gr. Celle du toluène était de 0,441 gr., soit 0,0047 mol -gr., soit près de deux fois plus forte que le moins actif des trois acides; et celle de l'acide benzoïque de 1,4 gr., soit 0,0114 mol.-gr., soit près de deux fois plus faible que le plus actif des acides toluiques.

Aucun de ces trois corps ne provoquent de convulsions, ni non plus d'hypotonie musculaire; nous avons vu d'ailleurs que les dérivés hydrocarburés et carboxylés n'en donnaient pas non plus. L'hypothermie est le seul symptôme que l'on observe; la température s'abaisse à 33°, 32°; cet abaissement est lent à se produire; une demi-heure après l'injection, le thermomètre marque encore 39°; ce n'est que plus tard que la température s'abaisse. Avec la dose limite, la mort arrive en 5 à 6 heures; avec les doses supérieures, elle arrive en un temps moindre, 2 heures et demie à 3 heures; mais dans aucun il ne se produit de convulsions ni de phénomènes musculaires.

L'autopsie révèle la présence d'un peu de liquide rougeâtre dans le péritoine; l'estomac et l'intestin sont congestionnés. Mais la muqueuse du tube digestif est le plus souvent profondément atteinte; au niveau de l'estomac, on trouve parfois quelques ulcérations superficielles; assez souvent c'est la muqueuse de l'intestin grêle qui est le plus malade, et présente un aspect complètement ecchymotique; d'autres fois les lésions sont surtout remarquables au niveau du cœcum qui présente alors de grandes plaques noirâtres, hémorragiques.

Ces lésions toujours intenses sont plus marquées que celles que déterminent le toluène et l'acide benzoïque; elles se rapprochent de celles observées avec les acides phtaliques, dérivés disubstitués à deux substitutions carboxylés.

Comparés aux autres dérivés disubstitués, ces corps sont plus toxiques que les acides phtaliques, ce qui confirme l'influence toxique du radical hydrocarburé CH_3. Ils sont plus toxiques aussi que les xylènes, dérivés disubstitués à deux radicaux CH_3; ainsi le radical COOH ne peut abaisser la toxicité du noyau comme le fait le radical CH_3 répété deux fois.

Si on les range par ordre de toxicité décroissante, c'est le *méta*toluique qui vient en tête, puis se placent l'*ortho* et enfin le *para*.

Protocoles des expériences faites avec les acides toluiques.

ACIDE ORTHOTOLUIQUE.

Cobaye CCII, 390 gr.

10 h. 27'. Injection de 2 c.c. d'une solution à 10 % dans le soude, soit 0,51 gr. par kilogr.
10 h. 34'. Temp. 37°2.
5 h. 35'. Temp. 40°3.
Survie.

Cobaye CCIII, 355 gr.

10 h. 25'. Injection de 2,6 c.c. de la solution, soit 0,75 gr. par kilogr.
10 h. 35'. Temp. 36°7.
5 h. 37'. Temp. 39°4.
Survie.

Cobaye CCIV, 310 gr.

10 h. 44'. Injection de 2,8 c.c. de la solution, soit 0,9 gr. par kilogr.
Mort à 3 h. 25'; survie 4 h. 40'.
Autopsie : Estomac, intestin grêle et reins congestionnés.

Cobaye CCV, 310 gr.

11 h. 03'. Injection de 3 c.c., soit 1 gr. par kilogr.
5 h. Temp. 33°8; cobaye immobile.
6 h. 40'. Temp. 33°.
Mort le lendemain matin.

Autopsie : Liquide teinté dans le péritoine; teinte ecchymotique de la paroi de l'estomac; intestin grêle congestionné vers la partie médiane.

Cobaye CCVI, 475 gr.

10 h. 45'. Injection de 4,8 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kgr.
10 h. 53'. Temp. 39°1.
11 h. 19'. Temp. 39°2.
Mort à 5 heures; survie 6 h. 15'.

Autopsie : Muqueuse de l'intestin grêle congestionnée, violacée. Cœcum, gros intestin, estomac : rien.

Cobaye CCVII, 435 gr.

11 h. 05'. Injection de 8,7 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.

11 h. 28'. Temp. 39°3.

Mort à 2 h. 30'; survie 3 h. 25'.

Autopsie : Intestin grêle congestionné, violacé, vers la partie médiane ; muqueuse congestionnée ; foie pâle.

ACIDE MÉTATOLUIQUE.

Cobaye CCVIII, 655 gr.

10 h. 59'. Injection de 13,1 c.c. d'une solution à 10 °/o dans le soude, soit 2 gr. par kilogr.

Mort à 3 heures; survie 4 heures.

Autopsie : Intestin grêle congestionné; exulcérations; magma sanguinolent dans le canal intestinal; quelques ecchymoses sur le cæcum. Rien à l'estomac ni aux autres viscères.

Cobaye CCIX, 775 gr.

10 h. 51'. Injection de 7,75 c.c., soit 1 gr. par kilogr.

5 h. Temp. 28°; l'animal paraît mourant déjà depuis 20 minutes.

5 h. 35'. Mort; survie 6 h. 45'.

Autopsie : Un peu de liquide teinté dans le péritoine; intestin grêle sain. Cœcum et appendice : grosse lésion limitée ; plaque noire hémorragique occupant toute l'épaisseur de la paroi, limitée par une ligne droite (infarctus hémorragique de l'intestin ?).

Cobaye CCX, 390 gr.

10 h. 14'. Injection de 3,6 c.c., soit 0,9 gr. par kilogr.

11 h. 55'. Temp. 32°7 ; animal immobile, affaissé.

Mort à 1 h. 20'; survie 3 h. 06'.

Autopsie : lésion localisée à l'intestin grêle qui est congestionné, ecchymotique; le reste de l'intestin est sain. Foie et reins normaux.

Cobaye CCXI, 510 gr.

10 h. 15'. Injection de 4 c.c., soit 0,78 gr. par kilogr.

11 h. 58'. Temp. 33°6; poil hérissé.

Mort à 4 h. 40'; survie 6 h. 25'.

Autopsie : Tout l'intestin est dilaté et parsemé de trainées congestionnées dessinant les vaisseaux; quelques tâches hémorragiques dans le cæcum et l'appendice. Muqueuse de l'estomac congestionnée. Les autres viscères sont normaux.

Cobaye CCXII, 405 gr.

11 h 13'. Injection de 3 c c., soit 0,74 gr. par kilogr.

11 h. 45'. Temp. 36°3; animal immobile; émission d'urines claires à 11 h. 50'.

Trouvé mort à 1 heure; survie moins de 2 h. 45'.

Autopsie : Intestin grêle congestionné; estomac congestionné avec quelques exulcérations superficielles; cæcum congestionné. Un peu de liquide rougeâtre dans le péritoine.



Cobaye CCXIII, 315 gr.
10 h. 25'. Injection de 2,2 c.c., soit 0,66 gr. par kilogr.
4 h. 55'. Temp. 41°.
Survie.

Cobaye CCXIV, 390 gr.
10 h. 23'. Injection de 2,35 c.c., soit 0,60 gr. par kilogr.
5 h. Temp. 41°.
Survie.

ACIDE PARATOLUIQUE.

Cobaye CCXV, 530 gr.
11 h. 46'. Injection de 4 c.c. d'une solution à 10 % d'acide paratoluique dans la soude soit 0,75 gr. par kilogr.
5 h. 04'. Temp. 39°9 ; bon état.
Survie ; le lendemain, température 40°1.

Cobaye CCXVI, 540 gr.
10 h. 34'. Injection de 5,4 c.c. ; soit 1 gr. par kilogr.
Survie.

Cobaye CCXVII, 385 gr.
11 h. 47'. Injection de 4 c.c., soit 1,03 gr. par kilogr.
5 h. Temp. 34°8 ; animal en boule.
Le lendemain matin à 10 h. température 31°2 ; mort trois quarts d'heure après ; survie 23 heures.

Autopsie : Exsudat épais purulent, en bande, le long de l'intestin, surtout au niveau d'un coude de l'intestin grêle, où la paroi paraît très altérée, mais non perforée.

Cobaye CCXVIII, 495 gr.
10 h. 35'. Injection de 5,5 c.c., soit 1,11 gr. par kilogr.
Survie.

Cobaye CCXIX, 535 gr.
4 h. Injection de 6,4 c.c., soit 1,20 gr. par kilogr.
Mort dans la nuit.

Cobaye CCXX, 415 gr.
11 h. 52'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 1,20 gr. par kilogr.
5 h. 40'. Animal mourant, couché sur le côté.
On le trouve mort le lendemain matin.

Autopsie : Suffusion hémorragique sous-cutanée ; pas de lésions de l'intestin ni du péritoine ; quelques suffusions sanguines sur la muqueuse de l'estomac.

D) *Un radical hydroxyle et un radical carboxyle.*

Composés oxybenzoïques [$C_6H_4(COOH)(OH)$], Les trois corps de cette série, l'*acide salicylique* ou *orthooxybenzoïque,* l'acide *métaoxybenzoïque* et l'acide



paraoxybenzoïque ont des toxicités assez distantes les unes des autres. En effet, tandis que la dose mortelle d'acide salicylique est de 0,90 gr. par kilogramme, soit 0,0065 mol. gr., il faut 2,80 gr. d'acide métaoxybenzoïque, soit 0,0203 mol.-gr. pour tuer un kilogramme d'animal, et 3 gr., soit 0,0217 mol.-gr. d'acide paraoxybenzoïque.

Ces composés ne déterminent ni convulsions ni hypotonie musculaire. L'acide salicylique provoque des mictions abondantes et répétées dès les premières minutes qui suivent l'injection; déjà dix minutes après l'injection on constate la présence dans l'urine d'une quantité appréciable de ce corps. Avec la dose limite, la mort survient lentement en plusieurs heures; elle n'est pas fatale avec la dose que nous indiquons, mais nous l'avons vu survenir encore assez rapidement en trois jours, avec une dose inférieure. L'action est donc assez variable.

L'autopsie ne révèle pas les lésions du tube digestif que nous avons rencontrées avec d'autres composés. Il y a seulement de la congestion des viscères, en particulier des reins, qui sont violacés, ou marbrés de bandes blanchâtres et rouges. Le foie est congestionné, les surrénales sont souvent rouges, parfois même ecchymotiques comme on les rencontre dans l'intoxication diphtéritique.

Si on compare la toxicité de l'acide salicylique à celle des acides phtaliques, on voit qu'elle est plus élevée; donc là encore le radical OH apporte un facteur de gravité comme nous l'avons déjà vu pour beaucoup d'autres dérivés. D'autre part l'acide salicylique est plus toxique que l'acide benzoïque, et moins toxique que l'acide phénique, c'est-à-dire qu'il occupe un rang intermédiaire entre le dérivé carboxylé et le dérivé hydroxylé.

Il est beaucoup plus difficile de comprendre l'action de l'acide métaoxybenzoïque et de l'acide paraoxybenzoïque; ces deux corps sont très peu toxiques; il a donc suffi d'un simple changement dans la position respective des radicaux substitués pour entraîner de profondes modifications de la toxicité.

Si on classe ces corps d'après leur toxicité décroissante, on doit les placer dans l'ordre suivant : *ortho, méta, para.*

Protocoles des expériences faites avec les acides oxybenzoïques.

ACIDE ORTHOOXYBENZOÏQUE OU SALICYLIQUE.

Cobaye CCXXI, 480 gr.

5 h. Injection de 9,6 c.c. d'une solution à 10 % d'acide salicylique dans la soude, soit 2 gr. par kilogr.

Mort à 6 heures.



Autopsie : Congestion intense du foie, des reins, des surrénales, du pancréas, des poumons, de la rate.

Cobaye CCXXII, 370 gr.

5 h. 17′. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 1,34 gr. par kilogr.

5 h. 23′. Émission abondante d'urines contenant de l'acide salicylique.

5 h. 28′. Nouvelle miction; urine incolore, transparente; réaction de l'acide salicylique plus foncée que précédamment.

5 h. 31′. Nouvelle miction; réaction nette.

5 h. 45′. Nouvelle miction (4e); réaction intense; émission de crottes pour la 2e fois.

5 h. 55′. Temp. 39°2; diarrhée.

6 h. 10′. Émission d'urines troubles; réaction de l'acide salicylique nette.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Reins blanchâtres à la surface, violacés à la coupe; pancréas et thyroïde congestionnés. Foie normal. Poumons : un peu de congestion dans le lobe supérieur.

Cobaye CCXXIII, 585 gr.

4 h. 16′. Injection de 7 c.c. de la solution, soit 1,20 gr. par kilogr.

Après 5 minutes émission abondante d'urine contenant du salicylate de soude.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Poumons, foie et thyroïde congestionnés; surrénales assez fortement ecchymotiques; reins grisâtres avec des bandes violacées.

Cobaye CCXXIV, 340 gr.

4 h. 30′. Injection de 3,5 c.c., soit 1,33 gr par kilogr.

4 h. 45′. Injection d'urines laiteuses contenant de l'acide salicylique.

5 h. Temp. 38°5; urines laiteuses chargés d'acide salicylique; émission de fèces.

5 h. 25′. Troisième miction; urines laiteuses chargés d'acide salicylique.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Reins blanchâtres; surrénales : quelques suffusions sanguines; foie normal; poumons, thyroïde congestionnés.

Cobaye CCXXV, 550 gr.

5 h. 56′. Injection de 1 c.c. de la solution, soit 0,9 gr. par kilogr.

Mort dans la nuit; 2 à 3 c.c. d'urine recueillie dans la cage et examinés ne contiennent pas d'acide salicylique.

Autopsie : Deux fœtus de 3 cm. environ dans l'utérus; reins violacés à droite; surrénales normale à gauche, un peu congestionnée à droite; poumons congestionnés; thyroïde violacée à gauche. Foie : taches jaunâtres.

Cobaye CCXXVI, 780 gr.

4 h. 30′. Injection de 7 c.c. de la solution, soit 0,9 gr. par kilogr.

4 h. 33′. Miction, donnant une réaction fugace avec le perchlorure de fer.

Le lendemain, l'urine émise donne la réaction nette.

Survie. Mort après 24 jours; reins brunâtres, petits; surrénales congestionnées.

Cobaye CCXXVII, 615 gr.

4 h. 19′. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 0,81 gr. par kilogr.

4 h. 30'. Miction; 4 à 5 c.c. d'urine contenant beaucoup d'acide salicylique.
4 h. 40'. Nouvelle miction; l'urine contient beaucoup d'acide salicylique.
Survie. Amaigrissement passager.

Cobaye CCXXVIII, 495 gr.
5 h. 42'. Injection de 3,8 c.c. de la solution, soit 0,75 par kilogr.
Emission d'urine, quelques minutes après, contenant de l'albumine.
Mort le lendemain; surrénales ecchymotiques (comme dans l'intoxication diphtérique); reins un peu pâles; pancréas pâle; foie normal; thyroïde congestionné; fœtus très petits dans l'utérus.

Cobaye CCXXIX, 530 gr.
5 h. 16'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 0,95 gr. par kilogr.
5 h. 26'. Miction; l'urine ne renferme pas d'acide salicylique.
5 h. 43'. Nouvelle miction; l'urine renferme de l'acide salicylique.
5 h. 55'. L'animal ne se tient plus en boule, comme il le faisait depuis l'injection.
Survie.

Cobaye CCXXX, 690 gr.
4 h. 54' 30''. Injection de 2,7 c c., soit 0,39 gr. par kilogr.
Mort au bout de 12 jours.
Autopsie : Reins pâle avec piqueté violacé; foie, surrénales, thyroïde, pancréas congestionnés.

ACIDE MÉTAOXYBENZOÏQUE.

Cobaye CCXXXI, 765 gr.
4 h. 45'. Injection de 6,9 c.c. de solution d'acide métaoxybenzoïque à 10 % dans la soude, soit 0,9 gr. par kilogr.
Survie. Amaigrissement léger.

Cobaye CCXXXII, 300 gr.
5 h. 45'. Injection de 4,5 c.c., soit 1,5 gr. par kilogr.
Survie.

Cobaye CCXXXIII, 300 gr.
10 h. 45'. Injection de 6 c.c., soit 2 gr. par kilogr.
Survie.

Cobaye CCXXXIV, 240 gr.
6 h. 15'. Injection de 6 c.c., soit 2,5 gr. par kilogr.
Survie.

Cobaye CCXXXV, 240 gr.
10 h. 30'. Injection de 6,7 c.c. de la solution, soit 2,8 gr. par kilogr.
Mort à 5 h. 30'.
Autopsie : Suffusions sanguines sous le péritoine pariétal; reins, pancréas, thyroïde, rate, congestionnés; foie brunâtre.



Cobaye CCXXXVI, 240 gr.

11 h. Injection de 7,2 c.c., soit 3 gr. par kilogr.

Mort à 4 heures.

Autopsie : Ecchymoses sur le péritoine pariétal ; reins, pancréas, thyroïde, congestionnés. Foie brunâtre.

ACIDE PARAOXYBENZOÏQUE.

Cobaye CCXXXVII, 380 gr.

4 h. 30′. Injection de 2 c.c. d'une solution d'acide paraoxybenzoïque à 10 % dans la soude, soit 0.52 gr. par kilogr.

Amaigrissement les jours suivants.

Mort le 4e jour : organes congestionnés, surrénales ecchymotiques.

Cobaye CCXXXVIII, 470 gr.

4 h. 59′. Injection de 3,5 c.c. de la solution, soit 0,75 par kilogr.

Survie ; pas d'amaigrissement.

Cobaye CCXXXIX, 600 gr.

5 h. 55′. Injection de 6 c.c. de la solution. soit 1 gr. par kilogr.

Survie ; amaigrissement passager.

Cobaye CCXL, 410 gr.

4 h. 9′. Injection de 4,1 c.c. d'une solution à 10 % de paraoxybenzoate de soude cristallisée, soit 1 gr. par kilogr.

Survie ; pas d'amaigrissement.

Cobaye CCXLI, 475 gr.

4 h. 16′. Injection de 5,7 c.c. de la même solution, soit 1,20 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXLII, 510 gr.

4 h. 40′. Injection de 8 c.c. d'une solution semblable, soit 1,50 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXLIII, 460 gr.

5 h. Injection de 9,2 c.c. de la solution, soit 5 gr. par kilogr.

Survie ; amaigrissement passager.

Cobaye CCXLIV, 450 gr.

Injection de 13,5 c.c. d'une solution semblable, soit 3 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXLV, 285 gr.

11 h. 15. Injection de 8.5 c.c. d'un solution d'acide paraoxybenzoïque à 10 % dans la soude, soit 3 gr. par kilogr.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Ecchymoses sur le péritoine pariétal ; foie brunâtre ; reins congestionnés ; thyroïde violacée ; surrénales et poumons normaux.



Toxicité des dérivés disubstitués du benzène :

Nom du corps	Formule chimique	Densité	Poids moléculaire	Toxicité par kilogr. d'animal En volume en c.c.	En poids en gr.	En moléc.-gr.	OBSERVATIONS
Benzène.	C_6H_6	0,899	78	0,73	0,656	0,0084	Convulsions. Hypothermie.
I. *Dérivés disubstitués à deux substitutions semblables :*							
1° HYDROCARBURÉS.							
Orthoxylène . . .	$C_6H_4(CH_3)_2$ 1. 2.	0,893	106	2,22	1,9824	0,01870	Hypothermie.
Métaxylène	$C_6H_4(CH_3)_2$ 1. 3.	0,8655	106	1,65	1,428	0,01347	Id.
Paraxylène	$C_6H_4(CH_3)_2$ 1. 4.	0,880	106	1,36	1,196	0,01128	Id.
2° HYDROXYLÉS.							
Pyrocatéchine (ortho).	$C_6H_4(OH)_2$ 1. 2.		110		0,15	0,00136	Convulsions. Hypothermie.
Résorcine (méta) . .	$C_6H_4(OH)_2$ 1. 3.		110		0,30	0,00272	Id., id.
Hydroquinone (para) .	$C_6H_4(OH)_2$ 1. 4.		110		0,20	0,00181	Id., id.
3° CARBOXYLÉS.							
Acide orthophtalique .	$C_6H_4(COOH)_2$ 1. 2.		166		1,76	0,0106	Hypothermie.
Acide métaphtalique .	$C_6H_4(COOH)_2$ 1. 3.		166		1,30	0,0077	Id.
Acide paraphtalique .	$C_6H_4(COOH)_2$ 1. 4.		166		1,60	0,0096	Id.
II. *Dérivés disubstitués à deux substitutions différentes :*							
Paracymène . . .	$C_6H_4(CH_3C_3H_7)$ 1. 4.	0,864	134	2,5	2,162	0,01613	Hypothermie.
Orthocrésol	$C_6H_4CH_3OH$ 1. 2.		108		0,36	0,0033	Convulsions. Hypothermie.
Métacrésol	$C_6H_4CH_3OH$ 1. 3.		108		0,10	0,000925	Tremblement. Hypothermie.
Paracrésol	$C_6H_4CH_3OH$ 1. 4.		108		0,10	0,000925	Tremblement. Hypothermie.
Acide orthotoluique .	$C_6H_4CH_3COOH$ 1. 2.		136		0,90	0,00661	Hypothermie.
Acide métatoluique .	$C_6H_4CH_3COOH$ 1. 3.		136		0,74	0,00543	Id.
Acide paratoluique .	$C_6H_4CH_3COOH$ 1. 3.		136		1 20	0,00882	Id.
Ac. orthooxybenzoïque (salicylique)	$C_6H_4COOH\ OH$ 1. 2.		138		0,90	0,0065	Hypothermie.
Ac. métaoxybenzoïque	$C_6H_4COOH\ OH$ 1. 3.		138		2,80	0,0203	Id.
Ac. paraoxybenzoïque	$C_6H_4COOH\ OH$ 1. 4.		138		3	0,0217	Id.

TOXICITÉ COMPARÉE DES DÉRIVÉS DISUBSTITUÉS :

Aucune loi générale ne peut s'appliquer aux différents dérivés disubstitués que nous venons d'étudier : dérivés hydrocarburés, hydroxylés, carboxylés, mais certaines conclusions peuvent être dégagées dans chaque série.

La toxicité des dérivés *hydrocarburés* disubstitués est plus faible que celle du benzène et plus faible aussi que celle des dérivés monosubstitués. La deuxième substitution a donc diminué la toxicité, alors que la première l'avait augmenté. A poids moléculaire égal, c'est le dérivé disubstitué qui est le moins toxique (les xylènes sont moins toxiques que l'éthylbenzène; ces hydrocarbures ont cependant le même poids moléculaire).

Les dérivés ayant deux substitutions *hydroxylés,* la pyrocatéchine, la résorcine et l'hydroquinone sont plus toxiques que l'acide phénique et que le benzène. Ainsi l'action toxique de chaque substitution s'ajoute, dans le cas de substitution hydroxylée, au lieu de se neutraliser comme nous l'avons constaté dans la série des hydrocarbures.

Les dérivés *carboxylés* disubstitués sont plus toxiques que les dérivés monosubstitués. Les acides phtaliques ont une toxicité qui se rapproche de celle du benzène. L'acide métaphtalique a même une toxicité moléculaire supérieure à celle du benzène.

Pour les dérivés disubstitués dans lesquels les radicaux substitués sont différents, chaque radical semble garder son action propre, si bien que, connaissant la toxicité des dérivés monosubstitués correspondants, on peut prévoir, dans une certaine mesure, celle des disubstitués. Une exception pourtant doit être faite pour les acides *méta-* et *paraoxybenzoïque,* qui sont très peu toxiques, moins toxiques que l'acide benzoïque et que l'acide phtalique contrairement aux prévisions, prévisions qui se réalisent pourtant avec l'acide salicylique.

On doit remarquer que la position des substitutions a une grande influence sur la toxicité et l'action physiologique des dérivés disubstitués. La toxicité moléculaire des composés d'un même groupe peut varier du simple au double et même au quadruple suivant que les substitutions sont faites dans le noyau en position *ortho, méta* ou *para,* mais ces variations ne suivent aucune règle; c'est tantôt le dérivé *ortho*, tantôt le dérivé *méta,* tantôt le dérivé *para*, qui est le plus toxique.

Si nous classons dans chaque groupe les isomères suivant leur toxicité décroissante, nous aurons le tableau suivant :

POUR LES	LE PLUS TOXIQUE	TOXICITÉ INTERMÉDIAIRE	LE MOINS TOXIQUE
Xylènes	*para*xylène	*méta*xylène	*ortho*xylène
Diphénols	pyrocatéchine (*ortho*)	hydroquinone (*para*)	résorcine (*méta*)
Acides phtaliques	ac. *méta*phtalique	ac. *para*phtalique	ac. *ortho*phtalique
Crésols	*méta*crésol	*para*crésol	*ortho*crésol
Acides toluiques	ac. *méta*toluique	ac. *ortho*toluique	ac. *para*toluique
Ac. oxybenzoïques	ac. *ortho*oxybenzoïque (ac. salicylique)	ac. *méta*oxybenzoïque	ac. *para*oxybenzoïq.

IV. Dérivés trisubstitués.

1° *Dérivés hydrocarburés* [$C_6H_3(CH_3)_3$]. Nous avons étudié la toxicité de deux isomères de cette série, le mésitylène et le pseudocumène. Ces deux corps ont une toxicité voisine de celle des xylènes. Le mésitylène tue à la dose de 1,5 c.c., soit 1,303 gr., soit 0,01085 mol.-gr. par kilogramme d'animal; et le pseudocumène à celle de 2 c.c., soit 1,788 gr., soit 0,01324 mol.-gr.

De même que les xylènes, ces deux corps ne déterminent ni convulsions ni hypotonie musculaire; mais ils abaissent fortement la température. Avec la dose limite la mort arrive en quatre heures à quatre heures et demie.

A l'autopsie, le péritoine est congestionné; l'état du tube digestif est variable; parfois mais non toujours on rencontre de la congestion avec ulcérations superficielles au niveau de la muqueuse gastrique.

Ainsi l'addition d'un nouveau radical CH_3 dans la molécule n'a pas apporté de changements considérables; elle relève un peu la toxicité moléculaire par rapport aux xylènes.

La toxicité du mésitylène se rapproche beaucoup de celle du cumène, dérivé monosubstitué en C_3H_7, qui a le même poids moléculaire; celle du pseudocumène s'en éloigne légèrement.

Le mésityléne qui a toutes ses substitutions en position *méta* est plus toxique que le pseudocumène qui a une substitution en *para* et une en *méta*.

Protocoles des expériences faites avec les dérivés trisubstitués hydrocarburés.

MÉSITYLÈNE.

Cobaye CCXLVI, 405 gr.

10 h. 14'. Injection de 0,6 c.c. de mésitylène pur, soit 1,5 c.c. par kilogr.
Mort à 2 h. 45'; survie 4 h. 30'.

Autopsie : forte odeur de mésitylène; congestion légère de l'intestin grêle.

Cobaye CCXLVII, 680 gr.

9 h. 51'. Injection de 1 c.c. de mésitylène pur, soit 1,47 c.c. par kilogr.



5 h. Temp. 35°6 ; animal affaissé, immobile.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Péritoine congestionné ; poumon et reins congestionnés ; piqueté hémorragique sur l'intestin ; estomac normal.

Cobaye CCXLVIII, 670 gr.

10 h. 47'. Injection de 0,9 c.c. du produit, soit 1,34 c.c. par kilogr.
Temp. 38°8 avant l'injection.
1 h. 40'. Temp. 35°8
5 h. Temp. 38°7 ; bon état ; uu peu de diarrhée.
Survie.

Cobaye CCXLIX, 550 gr.

11 h. 19'. Injection de 0,7 c.c., soit 1,27 c.c. par kilogr.
5 h. Temp. 38°2.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CCL, 500 gr.

10 h. 51'. Injection de 0,6 c.c., soit 1,25 c.c. par kilogr.
Temp. 38°2 avant l'injection.
11 h. 50'. Temp. 38°5. Bon état.
5 h. 45'. Temp. 37°6.
Survie. Amaigrissement.

PSEUDO-CUMÈNE.

Cobaye CCLI, 535 gr.

10 h. 16'. Injection de 0,7 c.c. de pseudocumène pur, soit 1,5 c.c. par kilogr.
3 h. 15'. Temp. 37°9.
Survie.

Cobaye CCLII, 645 gr.

10 h. 56'. Injection de 1,5 c.c. du produit, soit 1,75 c.c. par kilogr.
Temp. 38°8 avant l'injection.
1 h. 40'. Temp. 35°.
5 h. Temp. 35°4 ; animal affaissé immobile, en boule.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CCLIII, 510 gr.

9 h. 48'. Injection de 1 c.c., soit 1,9 c.c. par kilogr.
5 h. Temp. 38°1.
Survie ; mort tardive le 8e jour.

Autopsie : Foie dégénéré, jaune ; reins violacés ; surrénales brunâtres ; thyroïde complètement hémorragique. Péritoine rouge avec exsudat filant. Pas de lésions de l'estomac ni de l'intestin.

Cobaye CCLIV, 500 gr.

10 h. 54'. Injection de 1 c.c., soit 2 c.c. par kilogr.
10 h. 56'. Temp. 37°8.

11 h. 52'. Temp. 28°5; animal abattu, poil hérissé.
Mort à 3 heures; survie 4 h. 06'.

Autopsie : Péritoine un peu rouge; foie opalin; pancréas congestionné; pas d'ulcérations ni de congestion de l'estomac ni de l'intestin.

Cobaye CCLV, 490 gr.
11 h. 25'. Injection de 1 c.c., soit environ 2 c.c. par kilogr.
6 h. Temp 33°; cobaye immobile, poil hérissé.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Estomac congestionné avec exulcérations grisâtres, multiples sur la muqueuse, le long de la grande courbure. Plus intestin congestionné, avec des ecchymoses sur la muqueuse. Quelques taches ecchymotiques sur le péritoine pariétal. Viscères congestionnés.

2° *Dérivés hydroxylés* [$C_6H_3(OH)_3$]. Les deux isomères, l'*acide pyrogallique* et la *phloroglucine*, que nous avons étudiés dans cette série, ont une toxicité assez faible. Celle de la phloroglucine est de 1 gr., soit 0,00793 mol.-gr., et celle de l'acide pyrogallique de 0,80 gr., soit 0,00634 mol.-gr.; cette toxicité est donc beaucoup plus faible que celle de tous les autres dérivés hydroxylés que nous avons étudiés jusqu'ici, phénol, pyrocatéchine, résorcine, hydroquinone.

Ces deux corps ont, comme les autres dérivés hydroxylés, la propriété de provoquer du tremblement. Injecté à dose mortelle ou même à une dose inférieure à la dose mortelle, l'acide pyrogallique détermine une crise convulsive généralisée. La crise est toutefois plus longue à apparaître qu'avec les autres composés hydroxylés; c'est au bout de quatre minutes seulement que se montrent les premières secousses musculaires; puis le tremblement augmente, et la crise n'est vraiment intense qu'après sept minutes. En même temps apparaît l'hypotonie musculaire; l'animal devient complètement mou et flasque, tout en continuant à être agité de convulsions cloniques intenses. Enfin la température s'abaisse; elle descend à 36°8, dix sept minutes après l'injection, à 34° une demi-heure plus tard, à 28°5 deux heures et demie après, une heure et demie avant la mort. La mort n'est jamais très rapide; elle arrive au bout de quatre heures trente neuf minutes, avec la dose limite, de trois heures huit minutes avec une dose supérieure. Avec les doses faibles la crise convulsive est moins intense et l'animal guérit. C'est avec ces faibles doses que l'on constate l'émission d'urines noires.

Avec la phloroglucine, le tremblement est moins marqué; il n'y a pas de grande crise convulsive; on constate seulement assez longtemps après l'injection, vingt minutes ou une demi-heure après, des trémulations

musculaires, pouvant devenir dans certains cas généralisées et incessantes, étant parfois à peine marquées. L'animal reste toujours sur ses pattes; il ne tombe pas sur le côté; et on ne constate pas d'hypotonie musculaire manifeste. En injectant une quantité très supérieure à la dose mortelle, le tremblement n'est pas plus accentué. L'hypothermie est constante; le thermomètre s'abaisse à 35°, 33° et même plus bas. Avec la dose limite que nous indiquons, la mort arrive en trois à quatre heures; elle peut être plus rapide avec les doses plus fortes.

A l'autopsie, le péritoine contient souvent un peu de liquide coloré; la muqueuse de l'estomac est souvent congestionnée, mais nous n'y avons pas rencontré d'ulcérations. Les reins sont parfois violacés.

Ainsi une troisième substitution, OH, a diminué les effets toxiques qui avaient été exaltés au contraire par les deux premières; mais ces composés sont encore un peu plus toxiques que le benzène.

L'acide pyrogallique dont toutes les substitutions sont entre elles en position *ortho* est plus toxique que la phloroglucine qui a toutes ses substitutions en position *méta;* or, nous avons vu que la pyrocatéchine, dérivé hydroxylé disubstitué en position *ortho,* était de même plus toxique que la résorcine, dérivé en position *méta*.

Protocoles des expériences faites avec les dérivés trisubstitués hydroxylés.

ACYDE PYROGALLIQUE.

Cobaye CCLVI, 550 gr.

11 h. 15'. Injection de 0,55 c.c. d'une solution à 10 % d'acide pyrogallique dans la soude, soit 0,10 gr. par kilogr.; temp. 38°8 avant l'injection.

4 h. Temp. 36°8.
Survie.

Cobaye CCLVII, 455 gr.

11 h. 50'. Injection de 0,9 c.c. de la solution, soit 0,20 gr.; temp. 39°.

4 h. Temp. 38°.
Survie.

Cobaye CCLVIII, 445 gr.

11 h. 50'. Injection de 1,3 c.c. de la solution, soit 0,30 gr. par kilogr.; temp. 39°5.

4 h. Temp. 37°5.
Survie; mort tardive le 3e jour.

Autopsie : Reins blanchâtres; surrénales congestionnées, foie normal.

Cobaye CCLIX, 540 gr.

11 h. 20'. Injection de 2,7 c.c. de la solution, soit 0,5 gr. par kilogr.

11 h. 39'. Temp. 37°9; miction; urines laiteuses.

4 h. 30'. Temp. 36°5, plusieurs mictions d'urines noires dans la journée.
Survie. Amaigrissement. Mort tardive 26 jours après.

Cobaye CCLX, 555 gr.

11 h. 13′. Injection de 3,3 c.c. de la solution, soit 0,6 gr. par kilogr.

11 h. 17′. Un peu de tremblement.

11 h. 20′. Le tremblement a augmenté ; l'animal peut se relever quand il est mis sur le côté.

11 h. 31′. Temp. 37°8 ; convulsions ; l'animal n'est pas complètement mou ; il arrive à marcher, mais se relève difficilement.

11 h. 52′. Temp. 35° ; convulsions ; pas de flaccidité absolue ; pas de miction depuis l'injection.

2 h. 22′. Temp. 34°5 ; convulsions terminées ; urines noires.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CCLXI, 415 gr.

11 h. 11′. Injection de 3,3 c.c. de la solution, soit 0,8 gr. par kilogr.

11 h. 15′. Quelques secousses musculaires.

11 h. 17′. Tremblement ; l'animal est agité et marche.

11 h. 18′. Tremblement généralisé ; l'animal est couché à plat ventre ; mis sur le côté, il ne peut se relever.

11 h. 28′. Temp. 36°8. Corps complètement mou et flasque. Convulsions.

11 h. 50′. Temp. 34°. Même état.

2 h. 24′. Temp. 28°5. Même état.

3 h. 50′. Mort. Survie 4 h. 39′.

Autopsie : estomac, muqueuse congestionnée ; reins congestionnés avec quelques parties blanchâtres.

Cobaye CCLXII, 550 gr.

11 h. 22′. Injection de 5,5 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kilogr.

11 h. 35′. Tremblement généralisé, qui va en augmentant.

11 h. 30′. Grande crise convulsive, l'animal tombe sur le côté et ne peut se relever.

11 h. 42′. Même état. Temp. 35°8.

Mort à 2 h. 30′ ; survie 3 h. 08′.

Autopsie : Organes congestionnés ; pas de méthémoglobine dans le sang ; les globules rouges ont leur aspect normal.

PHLOROGLUCINE.

Cobaye CCLXIII, 460 gr.

4 h. 46′. Injection de 2,75 c.c. d'une solution de phloroglucine à 10 %, soit 0,6 gr. par kgr.

5 h. 15′. Temp. 37°2. Pas de tremblement.

Survie.

Cobaye CCLXIV. 505 gr.

11 h. 55′. Injection de 4,55 c.c. de la solution, soit 0,9 gr. par kilogr.

Mort le lendemain à midi. Survie 24 heures.

Autopsie : Rien de particulier.

Cobaye CCLXV, 395 gr.

11 h. 58′. Injection de 4 c.c., soit 1 gr. par kilogr. ; miction presque aussitôt.

Mort dans la nuit.

Autopsie : reins grisâtres.



Cobaye CCLXVI, 420 gr.

4 h. 48'. Injection de 4,2 c.c. de solution, soit 1 gr. par kilogr.

5 h. 10'. Émission d'urines normales. Temp. 37°5.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CCLXVII, 530 gr.

11 h. 19'. Injection de 5,3 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kilogr.

11 h. 34'. Temp. 37°6.

11 h. 54'. Temp. 32°5; quelques secousses musculaires; un peu de tremblement.

Mort à 2 h. 40'; survie 3 h. 20'.

Cobaye CCLXVIII, 290 gr.

3 h. 26'. Injection de 3 c.c, soit 1,03 gr. par kilogr.

3 h. 42'. Temp. 36°2.

3 h. 50'. Tremblement musculaire.

4 h. 05'. Temp. 34°5; le tremblement augmente.

5 h. 55'. Temp. 31°; tremblement continue; il est peu intense, mais généralisé; animal en boule.

6 h. 30'. Même état.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Trainées brunâtres parallèles à la grande courbure sur la muqueuse de l'estomac.

Cobaye CCLXIX, 530 gr.

3 h. 15'. Injection de 6 c.c. de la solution, soit 1,13 gr. par kilogr.

3 h. 3[illegible]'. Temp. 37°7.

3 h. 45'. Tremblement musculaire avec secousses assez fortes de temps en temps.

4 h. 05'. Temp. 33°. Tremblement généralisé.

5 h. 20'. Mort. Survie 2 h. 5'.

Autopsie : Liquide coloré dans le péritoine; intestin congestionné; muqueuse d'estomac congestionnée; pas d'ulcérations. Reins, foie : pas d'altérations macroscopiques.

Cobaye CCLXX, 640 gr.

11 h. 25'. Injection de 8 c.c. de la solution, soit 1,25 gr. par kilogr.

11 h. 32'. Temp. 38°3.

11 h. 56'. Temp. 35°5; quelques frémissements musculaires.

12 h. L'agitation augmente.

1 h. 15'. On trouve l'animal mort en revenant au laboratoire.

Autopsie : Liquide légèrement rosé dans le péritoine. Muqueuse de l'estomac congestionnée. Foie, reins : pas d'altérations macroscopiques.

Cobaye CCLXXI, 475 gr.

11 h. 12'. Injection de 7,1 c.c., soit 1,5 gr. par kilogr.

11 h. 45'. Temp. 34°; pas de convulsions.

12 h. Un peu de tremblement; secousses musculaires.

2 h. 40'. Temp. 27°; convulsions généralisées; animal couché sur le flanc, mou.

2 h. 45'. Mort. Survie 3 h. 33'.
L'urine émise contenait de la phloroglucine.
Autopsie : Liquide clair dans le péritoine; reins marbrés, blanchâtres.

Cobaye CCLXXII, 445 gr.
11 h. 27'. Injection de 8,9 c.c. de la solution soit 2 gr. par kilogr.
11 h. 40'. Miction : urines normales. Temp. 38°6.
1 h. On le trouve mort et froid. Survie : moins de 1 h. 33'.
Autopsie : Péritoine congestionné; intestin et estomac congestionnés; muqueuse d'estomac congestionnée, non ulcérée. Reins et foie congestionnés.

V. Dérivé tétrasubstitué.

Nous n'avons étudié qu'un seul corps de ce groupe, l'acide *gallique* $C_6H_2(COOH)(OH)_3$. Ce corps a une toxicité très faible; il faut 2 gr., soit 0,0111 mol.-gr., pour tuer un kilogramme d'animal. La mort arrive lentement en six à sept heures, sans convulsions et dans l'hypothermie.

A l'autopsie, la muqueuse du gros intestin est congestionnée, et parfois ulcérée. Le sang examiné au spectroscope ne contenait pas de méthémoglobine ni d'hématine.

Ce corps est moins toxique que les dérivés hydroxylés trisubstitués; la présence d'un radical carboxylé atténue la toxicité. Il est moins toxique aussi que tous les autres dérivés carboxylés malgré ses trois hydroxyles; il est moins actif enfin que l'acide salicylique qui n'a qu'un seul hydroxyle; mais il l'est cependant plus que les acides méta- et paraoxybenzoïque qui sont dans les mêmes conditions.

ACIDE GALLIQUE (solution A 5 %).

Cobaye CCLXIII, 470 gr.
11 h. 30'. Injection de 7,5 c.c. d'une solution d'acide gallique à 5 % dans la soude, soit 0,8 gr. par kilogr.
5 h. 45'. Temp. 37°8.
Survie; amaigrissement. Mort tardive au bout de 8 jours; reins marbrés.

Cobaye CCLXXIV, 520 gr.
11 h. 32'. Injection de 17 c.c. de la solution, soit 1,63 gr. par kilogr.
5 h. 50'. Temp. 33°5.
Le lendemain matin temp. 36°; mort le surlendemain.
Autopsie : Péritoine et intestin sains; estomac : pas d'ulcérations, mais congestion au niveau de la grosse tubérosité. Surrénales et reins congestionnés.

Cobaye CCLXXV, 475 gr.
11 h. 31'. Injection de 19 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.
5 h. Temp. 29°; cobaye immobile, hérissé.
Mort dans la nuit.

Autopsie : lésions de la muqueuse du gros intestin qui est congestionné. Le sang examiné au spectroscope ne contient pas de méthémoglobine ni d'hématine.

Cobaye CCLXXVI, 590 gr.

11 h. 40'. Injection de 26 c.c., soit 2,20 gr. par kilogr.

5 h. Temp. 29°5 ; animal immobile, poil hérissé.

6 h. L'animal paraît mourant.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Liquide noirâtre dans le péritoine ; le péritoine pariétal a une teinte noirâtre à reflets verdâtres ; rate noire, foie et reins grisâtres. Gros intestin : la muqueuse présente des placards ulcérés, rouges, séparés par des intervalles de muqueuse saine. Sang : pas de méthémoglobine, ni d'hématine.

Toxicité des dérivés trisubstitués et tétrasubstitué du benzène.

Nom du corps	Formule chimique	Densité	Poids moléculaire	Toxicité par kilogr. d'animal			OBSERVATIONS
				En volume en c.c.	En poids en gr.	En moléc.- gr.	
Benzène . . .	C_6H_6	0,899	78	0,73	0,656	0,0084	Convulsions. Hypothermie.
1° HYDROCARBURÉS.							
Mésitylène . .	$C_6H_3(CH_3)_3$ 1. 3. 5.	0,869	120	1,5	1,303	0,01085	Hypothermie.
Pseudocumène .	$C_6H_3(CH_3)_3$ 1. 3. 4.	0,894	120	2	1,788	0,01324	Id.
2° HYDROXYLÉS.							
Ac. pyrogallique	$C_6H_3(OH)_3$ 1. 2. 3.		126		0,80	0,00634	Convulsions. Hypothermie.
Phloroglucine .	$C_6H_3(OH)_3$ 1. 3. 5.		126		1	0,00793	Id.
3° COMPOSÉ TÉTRASUBSTITUÉ.							
Acide gallique .	$C_6H_2COOH(OH)_3$ 1. 3. 4. 5.		171		2	0,0111	Hypothermie.

TOXICITÉ COMPARÉE DES DÉRIVÉS TRISUBSTITUÉS ET TÉTRASUBSTITUÉ.

D'une façon générale la toxicité de ces corps est faible ; elle ne reste supérieure à celle du benzène que pour les deux dérivés hydroxylés et encore s'en rapproche-t-elle beaucoup.

Les dérivés hydrocarburés trisubstitués sont peu différents des dérivés disubstitués.

Les dérivés hydroxylés trisubstitués sont beaucoup moins toxiques que les mono- et disubstitués de la même série.

Enfin le dérivé tétrasubstitué, l'acide gallique, est peu toxique, moins toxique que le benzène.

Classification des composés étudiés, suivant leur toxicité moléculaire décroissante:

NOM DES SUBSTANCES	TOXICITÉ PAR KILOGR. D'ANIMAL (COBAYE)	
	En poids en gr.	En molécules-grammes
Métacrésol : $C_6H_4(CH_3)(OH)$	0,10	0,000925
Paracrésol : $C_6H_4(CH_3)(OH)$	0,10	0,000925
Pyrocatéchine : $C_6H_4(OH)_2$	0,15	0,00136
Hydroquinone : $C_6H_4(OH)_2$	0,20	0,00181
Résorcine : $C_6H_4(OH)_2$	0,30	0 00272
Phénol : $C_6H_5(OH)$	0,30	0,00319
Orthocrésol : $C_6H_4(CH_3)(OH)$	0,36	0,00330
Toluène : $C_6H_5(CH_3)$	0,441	0,0047
Ethylbenzène : $C_6H_5(C_2H_5)$	0,5715	0,00539
Acide métatoluique : $C_6H_4(CH_3)(COOH)$	0,74	0,00543
Acide pyrogallique : $C_6H_3(OH)_3$	0,80	0,00634
Acide salicylique : $C_6H_4(COOH)(OH)$	0,90	0,0065
Acide orthotoluique : $C_6H_4(CH_3)(COOH)$	0,90	0,00661
Acide métaphtalique : $C_6H_4(COOH)_2$	1,30	0,0077
Phloroglucine : $C_6H_3(OH)_3$	1	0,00793
Benzène : C_6H_6	0,656	0,0084
Acide paratoluique : $C_6H_4(CH_3)(COOH)$	1,20	0,00882
Acide paraphtalique : $C_6H_4(COOH)_2$	1,60	0,0096
Acide orthophtalique $(C_6H_4(COOH)_2$	1,76	0,0106
Mésitylène : $C_6H_3(CH_3)_3$	1,303	0,01085
Cumène : $C_6H_5(C_3H_7)$	1,318	0,01098
Acide gallique : $C_6H_2(COOH)(OH)_3$	2,00	0,0111
Paraxylène : $C_6H_4(CH_3)_2$	1,19	0,01128
Acide benzoïque : C_6H_5COOH	1,40	0,0114
Pseudocumène : $C_6H_3(CH_3)_3$	1,788	0,01324
Métaxylène : $C_6H_4(CH_3)_2$	1,428	0,01347
Paracymène : $C_6H_4(CH_3(C_3H_7)$	2,162	0,01613
Orthoxylène : $C_6H_4(CH_3)_2$	1,9824	0,0187
Acide métaoxybenzoïque : $C_6H_4(OH)(COOH)$	2,80	0,0203
Acide paraoxybenzoïque : $C_6H_4(CH)(COOH)$	2	0,0217

Conclusions.

1° ACTION PHYSIOLOGIQUE.

L'action physiologique du benzène s'exerce principalement sur le système nerveux et provoque trois ordres de phénomènes : des *convulsions*, de l'*hypotonie musculaire*, de l'*hypothermie*.

L'action sur la thermogénèse est constante : tous les dérivés que nous avons étudiés déterminent de l'hypothermie, même lorsqu'ils ne sont pas administrés à dose mortelle. On peut donc légitimement admettre que c'est

au noyau du benzène qu'est dû l'abaissement de la température. D'ailleurs, tous les médicaments hypothermiques employés en thérapeutique (quinine, antipyrine, pyramidon, phénacétine, acétanilide, etc.) appartiennent à la série aromatique, c'est-à-dire renferment dans leur molécule le noyau du benzéne.

Les convulsions et l'hypotonie musculaire sont beaucoup moins constantes : nous ne les avons observés qu'avec le benzène, le toluène, et les dérivés hydroxylés : phénol, pyrocatéchine, résorcine, hydroquinone.

La substitution d'un ou de deux radicaux *hydroxylés* (phénols et diphénols) rend ces phénomènes plus intenses.

La substitution de radicaux *hydrocarburés* les diminue (toluène) ou les supprime totalement (éthylbenzène, xylènes, etc.).

La substitution du radical *carboxylé* les supprime (acide benzoïque, acides phtaliques).

La substitution simultanée dans une même molécule d'un radical *hydroxylé* et d'un radical *hydrocarburé* les augmente (crésols).

La substitution simultanée d'un radical *hydroxylé* et d'un radical *carboxylé* les supprime (acides toluiques).

2° TOXICITÉ.

Les modifications apportées à la toxicité du noyau benzène par la substitution d'un ou plusieurs des radicaux que nous avons étudiés, dépendent à la fois de la *nature du radical substitué*, de son *poids moléculaire*, du *nombre des substitutions* et de la *position de ces substitutions*. Parmi ces différents facteurs, c'est la nature du radical qui est le plus important.

A) *Nature du radical.*

Le radical OH augmente la toxicité et exalte toutes les propriétés physiologiques du noyau benzène.

Le radical COOH diminue la toxicité et supprime les convulsions de l'hypotonie.

Les radicaux hydrocarburés de la série grasse ont une action qui varie en raison inverse de leur poids moléculaire.

B) *Poids moléculaire.*

Les radicaux *méthyl* et *éthyl* augmentent la toxicité; le radical *isopropyl* la diminue. L'action du radical *éthyl* est moins intense que celle du radical *méthyl*. Donc, pour les radicaux hydrocarburés de la série grasse, *à mesure que croît le poids moléculaire du radical substitué, la toxicité diminue.*



c) *Nombre des substitutions.*

Pour les radicaux hydrocarburés, la répétition des substitutions diminue la toxicité : les dérivés disubstitués, xylènes, sont moins toxiques que le benzène et, par suite, que le toluène et l'éthylbenzène. A poids moléculaire égal, c'est le radical disubstitué qui est le moins toxique; les xylènes sont moins toxiques que l'éthylbenzène. Les dérivés trisubstitués, mésitylène, pseudocumène, ont une toxicité moindre que celle des xylènes.

Pour les dérivés hydroxylés, une double substitution augmente la toxicité : la pyrocatéchine, la résorcine et l'hydroquinone sont plus toxiques que le phénol. Trois substitutions diminuent cette action : l'acide pyrogallique et la phloroglucine, tout en étant plus toxiques que le benzène, le sont moins que les autres dérivés hydroxylés.

Donc, sauf l'exception des diphénols, la répétition d'une même substitution affaiblit l'action du noyau substitué; *les corps plurisubstitués sont moins toxiques que les monosubstitués.*

Lorsque dans une même molécule les substitutions appartiennent à des radicaux différents, *l'action physiologique du composé obtenu participe des propriétés que communique chacun de ces radicaux.*

Les crésols sont plus toxiques que le phénol et les diphénols, que le toluène, que le benzène. Le radical CH_3 et le radical OH ont tous deux la propriété d'exalter la toxicité du benzène; leurs actions se sont additionnées.

Les acides toluiques sont moins toxiques que le toluène, plus toxique que le benzène et l'acide benzoïque. Le radical COOH, qui diminue la toxicité, a contrebalancé l'action du radical CH_3 qui l'augmente.

Parmi les acides oxybenzoïques, l'acide salicylique seul suit la règle : il est moins toxique que le phénol, plus toxique que le benzène et que l'acide benzoïque. Le radical OH, qui augmente la toxicité, a contrebalancé l'action du radical COOH qui la diminue. Mais les acides métaoxybenzoïque et paraoxybenzoïque sont moins toxiques que l'acide benzoïque; ils représentent même les corps les moins toxiques parmi ceux que nous avons étudiés. L'action du radical OH a donc été nulle. Nous signalons le fait sans pouvoir l'expliquer, et nous rappelerons à ce propos que l'on s'accorde à admettre que ces corps sont dépourvus de toute action thérapeutique(1).

---

(1) STOKVIS : Comptes-rendus du Congrès périodique international des sciences médicales. 6me session. Amsterdam, 1879



D) *Position des substitutions*

Dans les composés plurisubstitués, la toxicité varie suivant la position des substitutions, mais *aucune règle ne permet de prévoir la toxicité des isomères de position.*

Si dans chaque série, on met en tête le dérivé le plus toxique, et que l'on range ensuite les autres par ordre de toxicité décroissante, on aboutit un résultat suivant :

*Para*xylène, *méta*xylène, *ortho*xylène;

Pyrocatéchine (*ortho*), hydroquinone (*méta*), résorcine (*para*);

*Méta*phtalique, *para*phtalique, *ortho*phtalique;

*Méta*crésol et *para*crésol (toxicité égale), *ortho*crésol;

*Méta*toluique, *ortho*toluique, *para*toluique;

Salicylique (*ortho*), *méta*oxybenzoïque *para*oxybenzoïque.

3° DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES.

L'action antithermique des dérivés du benzène peut être utilisée en thérapeutique, à condition de s'adresser aux corps qui, tout en déterminant l'hypothermie la plus marquée, sont doués de la toxicité la plus faible.

La propriété qu'ont certains de ces corps de diminuer le tonus musculaire, pourrait servir de base à une méthode thérapeutique si elle n'était liée à l'action convulsivante. On peut néanmoins se demander si ce n'est pas à cette propriété que sont dus les bons effets du traitement du tétanos par l'acide phénique dans la méthode de Baccelli.

D'une façon générale, on donnera la préférence aux corps polysubstitués; on écartera ceux dans lesquels l'action du radical OH ne sera pas contrebalancée par celle de radicaux atténuants. Enfin, certains dérivés très toxiques comme les crésols devront être rejetés de la thérapeutique.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

35. La vaccination antituberculeuse[1]

PAR

J. F. HEYMANS

Pour que la vaccination antituberculeuse, expérimentale ou clinique, mérite d'être prise en considération, une question préalable à résoudre positivement est la suivante : L'organisme de l'homme, ou celui de certains animaux, peut-il acquérir quelque immunité contre l'infection tuberculeuse? D'une part, il est absolument incontestable que, chez nombre de tuberculeux, l'infection, presque toujours légère au début, s'étend lentement mais successivement et entraîne la mort après de longues années. On doit certainement en conclure que la réaction d'immunisation, puisqu'elle n'est pas en état de neutraliser quelques bacilles, et que même durant de longues années elle ne parvient pas à surmonter la marche envahissante de la tuberculose, ne confère jamais à l'organisme un état antiinfectieux marqué qui soit comparable, même de loin, à l'immunité rapide et notable que donne une atteinte même légère de variole, de diphtérie, etc. L'immunité acquise contre l'infection tuberculeuse est donc au moins relativement minime et passagère.

Cependant, d'autre part, à moins que tout ne trompe, on arrive inévitablement à cette autre conclusion, qu'un individu atteint de tuberculose présente d'ordinaire un certain état réfractaire contre toute nouvelle extension de sa tuberculose. En effet, nous admettons tous, je crois, que

---

(1) Communication faite à l'Académie royale de médecine de Belgique, séance du 31 décembre 1904.

les bacilles tuberculeux virulents, dès qu'ils pénètrent en grand nombre dans l'appareil respiratoire ou digestif d'un organisme non tuberculeux, infectent ce dernier et déterminent après quelques semaines la formation de tubercules. Qui oserait, par exemple, prétendre qu'on peut porter dans la trachée d'un individu non tuberculeux des crachats tuberculeux sans qu'il en résulte une tuberculose de l'appareil pulmonaire? De même, dès que les aliments ingérés par un sujet non tuberculeux renferment des bacilles tuberculeux virulents, il apparaît endéans quelques semaines une tuberculose du tractus intestinal.

Voyez, par contre, ce qui se passe chez l'homme, ou chez la bête bovine, qui tousse et expectore des crachats renfermant en masse des bacilles tuberculeux, dûment vivants et virulents; considérez en particulier le cas qui n'est pas rare d'une tuberculose pulmonaire unilatérale bien délimitée, soit de deux à trois abcès tuberculeux en communication avec les bronches : pendant des mois et même des années, ces abcès évacuent à travers les bronches et la trachée des crachats virulents, et cela, dans nombre de cas au moins, sans que dans le reste des poumons apparaissent des tubercules nouveaux, sans que le larynx ou les ganglions cervicaux et pharyngiens deviennent tuberculeux, et, en outre, sans qu'il se manifeste une tuberculose abdominale, alors que des débris de crachats ou même les crachats en totalité, comme chez la bête bovine, sont déglutis. Comment concilier ces deux données, — l'une que l'inhalation ou l'ingestion de bacilles tuberculeux provoque l'infection chez le non-tuberculeux, l'autre que le contact continu et prolongé des crachats bacillifères avec la muqueuse respiratoire et digestive ne détermine guère d'infection nouvelle chez le tuberculeux, — à moins d'admettre que l'organisme tuberculeux présente une certaine immunité vis-à-vis d'une nouvelle infection? Cette immunité réelle mais limitée, confirmée d'ailleurs expérimentalement par des infections répétées chez le même animal, explique la guérison ou l'évolution lente de la tuberculose (1) et permet aussi d'entrevoir la possibilité de la vaccination de l'individu sain contre les infections tuberculeuses accidentelles.

Aussi, dès que Behring et Koch eurent obtenu des bêtes bovines

(1) Cependant, le sang d'animaux (lapins) atteints de tuberculose chronique n'est pas antituberculeux : nous avons transfusé, à des doses élevées et répétées, le sang de ces lapins à des lapins infectés par une dose rapidement mortelle, sans obtenir un revirement sensible de l'évolution tuberculeuse. (Cfr. Van den Bulcke : Arch. intern. de Pharmacodynamie et Thérapie, 1903. vol. XI, p. 148.)



ayant résisté à des doses massives de bacilles tuberculeux humains, leur ont-ils injecté des bacilles bovins, et la plupart de ces animaux ont survécu à cette infection, mortelle pour les témoins. Comme vous le savez, cette méthode de vaccination de la bête bovine par des bacilles humains est actuellement appliquée en grand par BEHRING dans les cheptels allemands (1). D'autre part, FRIEDMANN (2), ayant retiré de la tortue un bacille tuberculeux qui peut être injecté à doses très élevées à tous les mammifères sans provoquer la mort, voire même la formation de tubercules, vient d'affirmer que ces animaux sont ensuite réfractaires à l'infection par des bacilles humains ou bovins, et fournissent même un sérum plus ou moins préventif et curatif contre la tuberculose. D'après MŒLLER (3), son bacille de la timothée posséderait des propriétés analogues.

Qu'il me suffise d'avoir rappelé ces tentatives de vaccination, sans peser leur valeur et leurs inconvénients, pour en arriver à l'exposé de la méthode de vaccination que j'essaie timidement depuis plus d'un an. Utilisant le procédé de culture *in vivo* décrit par METCHNIKOFF, j'ai introduit dans des sacs de moelle de roseau, du bouillon ou de l'exsudat ensemencé par des bacilles bovins ou humains les plus virulents, puis placé ces sacs, hermétiquement fermés et bien lavés, dans la cavité péritonéale ou sous la peau d'animaux, soit jusqu'ici chez vingt-cinq cobayes, septante-six lapins et dix bêtes bovines. Voyons les résultats de ces expériences :

A part quelques rares infections accidentelles, tous les animaux ont survécu à cette opération. Chez quelques-uns les sacs éclatent; dès lors le contenu bacillifère infecte les viscères abdominaux et détermine ainsi une tuberculose d'ordinaire mortelle à brève ou longue échéance. Mais chez la plupart des animaux, les sacs restent intacts et conservent, enfermés en leur intérieur, tous les bacilles tuberculeux; extérieurement, ils s'entourent d'une membrane conjonctive bien vascularisée, tandis qu'intérieurement les bacilles se multiplient abondamment, forment des amas compacts et tapissent la paroi interne du sac de roseau d'une couche continue et épaisse de bacilles. Après quelques semaines, on trouve dans ces sacs une matière épaisse, jaune grisâtre, formée en grande partie de bacilles, dont aucun n'a traversé la membrane du sac, comme aussi aucun élément cellulaire n'a pénétré à l'intérieur du sac, ainsi que le démontrent les coupes microscopiques.

(1) Cfr. Beitrage z. exp. Therapie, 1904, H. 8.

(2) Cfr. Deutsche mediz. Wochenschr., 1904, S. 1673.

(3) Cfr. Zeitschr. f. Tuberkulose, 1904, Bd. V, S. 206.

Donc à l'intérieur de ces sacs, il s'est produit une multiplication abondante de bacilles, en même temps que le contenu s'est épaissi, grâce aux phénomènes de diffusion qui ont eu lieu entre le contenu du sac et la gaîne vasculaire environnante. Ces bacilles, comme ceux qui se développent en pellicule sur le bouillon, sécrètent des toxines qui, d'après Djounskowsky (1), « diffusent en grande partie à travers la membrane osmotique » du sac et vont imprégner l'organisme, comme le font les tuberculines, chauffées ou non, injectées sous la peau. Bref, les bacilles qui se multiplient à l'intérieur des sacs, placés dans la cavité péritonéale, déverseraient ainsi continuellement dans l'organisme de l'animal porteur du sac des produits de sécrétion, comme le font aussi les bacilles qui se trouvent enfermés dans les tubercules, mais avec cette différence que ces derniers bacilles peuvent nécrotiser de plus en plus le tubercule, s'en échapper et produire une tuberculose de plus en plus généralisée, devenant finalement mortelle.

Au contraire, les bacilles tuberculeux des sacs y restent enfermés; du moins avons-nous observé, chez les cobayes et les lapins, qu'après six à neuf mois encore, la paroi du sac n'avait laissé passer aucun bacille, qu'il n'existait aucun tubercule abdominal et que l'animal après ce long laps de temps était des mieux portants.

Quels que soient du reste les échanges réciproques entre les bacilles du sac et l'organisme, au point de vue de la vaccination antituberculeuse préventive d'abord, la question de fait à résoudre est la suivante : Les animaux porteurs de sac, à bacilles tuberculeux très virulents et très nombreux, sont-ils plus résistants contre une infection tuberculeuse que des animaux témoins?

Chez vingt cobayes et trente-sept lapins, deux à huit mois après l'introduction du sac, en même temps qu'à des séries de témoins, nous avons donc injecté, par voie intraveineuse aux lapins, par voie péritonéale aux cobayes, des doses relativement élevées de culture pure de bacilles tuberculeux, ou d'émulsion d'organes tuberculeux. De ces expériences, il résulte déjà que les animaux porteurs de sac peuvent parfaitement mourir encore par infection tuberculeuse, parfois rapidement; que si on les tue après un à deux mois, on trouve des lésions tuberculeuses, dans le poumon chez le lapin, dans les viscères abdominaux chez le cobaye; en un mot, l'immunité ainsi acquise par ces animaux est au moins également limitée et n'empêche point la formation de tubercules par une infection d'émulsion de bacilles. Cependant, si l'on considère que les bacilles morts tuberculisent

(1) Arch. des Sciences biologiques de Saint-Petersbourg, 1903, t IX, p. 43.

également et que l'immunité d'un organisme tuberculeux, voire même guéri, est également limitée, nous ne pouvons pas conclure de ces résultats négatifs que les animaux porteurs de sac ne présentent aucune immunité contre l'infection tuberculeuse : de fait, — mais sans vouloir aucunement exagérer ou généraliser la portée de ces résultats positifs, — un certain nombre de lapins et quelques cobayes ont mieux supporté, après introduction du sac, une et même plusieurs injections de bacilles virulents, et cela à des doses rapidement mortelles pour nombre de témoins; au point de vue de la survie au moins, il paraît donc y avoir une certaine influence; mais, *quoad vitam*, il y a des réserves à faire, attendu que la durée d'observation n'est pas encore suffisamment prolongée.

Les dix bêtes bovines chez lesquelles nous avons placé des sacs(1) à bacilles bovins très virulents étaient atteintes à ce moment de tuberculose, car elles avaient présenté la réaction caractéristique de la tuberculine. Quatre d'entre elles, ayant déjà atteint un engraissement suffisant, ont été abbattues récemment, soit quatre mois et demi après le placement du sac. Chez trois d'entre elles, nous n'avons trouvé que quelques lésions tuberculeuses, toutes absolument crétifiées et encapsulées. Chez la quatrième bête, au contraire, les lésions tuberculeuses, surtout de la plèvre, étaient très étendues, mais elles peuvent, à notre avis, malgré certaines apparences contraires, être considérées comme plutôt en régression. Bref, ces expériences n'excluent point la possibilité d'obtenir ainsi la vaccination antituberculeuse, curative, chez la bête bovine tuberculeuse.

Cette communication a surtout pour but de faire connaître l'application de la culture de bacilles tuberculeux, ou autres(2), dans des sacs placés dans le péritoine ou sous la peau, à l'effet d'immuniser éventuellement ainsi l'organisme tout entier par les sécrétions diffusibles des bacilles. Pour préciser complètement la valeur de cette méthode de vaccination antituberculeuse, préventive et curative, il faudra encore de nombreuses séries d'expériences, qui demanderont beaucoup de temps et beaucoup d'argent, et je ne sais si je pourrai disposer de l'un et de l'autre.

---

(1) Dans la cavité péritonéale chez trois bêtes, et sous la peau derrière l'épaule chez les sept autres.

(2) Ces mêmes expériences de vaccination par sac avec le vaccin antivarioleux ont été instituées par MM. De Waele et Sugg, et les résultats positifs en seront publiés prochainement.



Istituto di Patologia speciale medica della R^{a} Università di Palermo.

Influenza delle sostanze emolitiche sulla glicogenesi epatica

DEL

Dr PITINI ANDREA,
Docente di Farmacologia.

È noto da un pezzo come le sostanze emolitiche, capaci cioè di distruggere i globuli rossi del sangue, esercitano una spiccata influenza sulla funzione biligenetica e sulla funzione marziale del fegato. Infatti molte di tali sostanze (idrogeno arsenicale, acido pirogallico, idrazina e suoi derivati, nitrobenzolo, toluilendiammina, anilina, etc.) aumentano la bilirubina e la quantitá di ferro immagazzinata nel fegato e modificano la secrezione biliare stessa.

A me è parso interessante, e da diversi punti di vista, ricercare quale influenza tali sostanze esercitano sopra un'altra tra le principali funzioni del fegato, la glicogenetica. A tal fine avvelenati degli animali con alcune sostanze emolitiche : pirogallolo, fenilidrazina, parafenilendiammina, ho determinato il contenuto glicogenico del fegato.

In talune esperienze ho anche tenuto conto della quantità di glucosio del sangue, per vedere come si modifica la glicoemia in rapporto alle variazioni della glicogenesi epatica nella emolisi.

Il metodo adottato per il dosamento del glicogeno (Garnier) è stato il seguente : Appena morto l'animale si stacca rapidamente il fegato. A 20 grammi di organo si aggiungono 10 c.c. di vetro triturato finamente e 10 c.c. di acido tricloracetico al 4 $^{0}/_{0}$. Si tritura tutto in un mortaio sino a che si ottiene una fine poltiglia, e si aggiungono, mentre si tritura, 40 c.c. di acido. Dopo mezz'ora di contatto si filtra. Si lava il mortaio con 10 c.c. di acido che si versa sul filtro. Si pone quindi il filtro con il suo contenuto

nella concavità di un pressa limone, guarnito di un quadrato di flanella sottile, e si spreme fortemente.

Quando la massa non dà più liquido, da una parte si versa il liquido di espressione sopra un piccolo filtro e dall'altra si toglie il residuo dalla flanella e lo si rimette nel mortaio, aggiungendo 15 c.c. di acido tricloracetico in soluzione al 2 %. Si tritura e si riunisce tutta la sostanza nuovamente sulla flanella. Si lava il mortaio con 5 c.c. di acido e si spreme tutto. Si ripete questa operazione per altre tre volte e si ottengono così 140 c.c. di liquido. Dopo 5 spossamenti la poltiglia contiene solo tracce di glicogeno.

I filtrati riuniti si addizionano con due volumi di alcool a 95°, si agita e si lascia in riposo per 12 ore o più. Dopo questo tempo si filtra su filtro pesato, si lava con alcool, poi con etere, si secca e si pesa.

Per la determinazione del glucosio nel sangue ho seguito le osservazioni del DASTRE(1) circa la estrazione dal sangue con alcool che dà i risultati migliori. Ho fatto quindi il dosaggio precipitando le sostanze albuminoidi con alcool, evaporando a bagno maria, riprendendo con acqua distillata il residuo e procedendo all'analisi con il liquido cupro-potassico. A questo scopo ho adoperato il liquido di Violette ferrocianurato all' 1 ‰, in diluzione tale che 10 c.c. di questo corrispondano a 5 mgr. di glucosio. La soluzione era previamente titolata con glucosio puro. Tralascio di trascrivere minutamente i risultati di tutte le esperienze, accennando solo in breve a quelli principali.

Come animali da esperimento ho scelto i cani; come sostanze emolitiche ho adoperato, come ho detto sopra, il pirogallolo, la fenilidrazina, la parafenilendiammina.

La quantità di glicogeno del fegato varia, come si sa, secondo le specie animali. I risultati dei varî autori oscillano da gr. 1,5 a gr. 4 per cento. In una determinazione da me fatta nel fegato di un cane di kgr. 5,600 ho trovato gr. 1,8 di glicogeno per cento

In un cane di kilogr. 4 si iniettano per via ipodermica, a giorni alterni, centigr. 50 di acido pirogallico. Dopo la 4ª iniezione si procede all'esame chimico del fegato e si riscontrano tracce di glicogeno non dosabili.

In un altro cane di kilogr. 6,400 si ripetono le iniezioni di acido pirogallico come nell'animale precedente ed il contenuto glicogenico del fegato fu di gr. 0,38 %.

Ad una cagna di kilogr. 5,500 si iniettarono per via ipodermica

(1) Arch. de Physiol., 5ª serie, p. 532.

4 centigr. di cloridrato di fenilidrazina in 5 c.c. di acqua, a giorni alterni. All'esame chimico del fegato non si è riscontrata presenza di glicogeno. Solo la prima porzione del liquido di espressione della poltiglia epatica diede una lieve opalescenza trattata con alcool.

In un cane di kilogr. 8, in cui fu ripetuto l'avvelenamento con cloridrato di fenilidrazina, nel fegato si riscontrarono solo tracce di glicogeno e nel sangue carotideo gr. 0,42 ‰ di glucosio.

Ad un cane di kilogr 6 si iniettano sotto cute, giornalmente centigr. 15 di parafenilendiammina MERCK. Al 3° giorno si dosa il contenuto in glucosio del sangue estratto dalla carotide e si trava gr. 0,64 ‰ di glucosio, mentre il fegato contiene gr. 0,44 % di glicogeno.

Nel fegato di un altro cane, avvelenato ugualmente con parafenilendiammina si riscontrò un contenuto in glicogeno di gr. 0,56 %.

Come fenomeni generali in questi animali si riscontra, rono quelli già osservati da altri sperimentatori : colorazione itterica delle sclere, vomito, urine scarse di colore rosso scuro, emoglobinuria, presenza di pigmenti biliari, forte diminuzione della temperatura.

Dunque i risultati suesposti possono così riassumersi :

Pirogallolo-	glic.	epat.	tracce.	
»	»	»	gr. 0,38 %.	
Fenilidrazina	»	»	tracce.	
»	»	»	tracce;	gluc. del sangue gr. 0,42 ‰.
Parafenilendiammina		»	gr. 0,44 %	» » » gr, 0,64 ‰.
»	»	»	gr. 0,56 %.	

Da queste esperienze risulta che i veleni emolitici fanno diminuire notevolmente o quasi scomparire il glicogeno epatico e corrispondentemente determinano una diminuzione nel contenuto in glucosio del sangue A che cosa deve attribuirsi questa diminuzione del glicogeno epatico, effetto dell'avvelenamento emolitico? Evidentemente o a maggiore consumo o a minore produzione.

Non si tratta di maggiore consumo perchè queste sostanze avide di O diminuiscono il metabolismo organico e noi sappiamo che il consumo del glicogeno è direttamente proporzionale all'attività degli scambi. Che si tratti poi di minore produzione puó ricavarsi dal fatto che i veleni emolitici se in un primo grado della loro azione inducono delle alterazioni semplicemente funzlonali nella cellula epatica, determinano poi delle alterazioni morfologiche più o meno gravi come si rileva dalle recenti ricerche di RAVENNA e GENTILI[1].

---

(1) Sperimentale, n° 1, 1984

Questa diminuzione della glicogenesi epatica indotta dai veleni emolitici, ci spiega il perchè essa si ha pure nella infezione carbonchiosa, come risulta dalle esperienze di ROGER (1), COLLA (2), D'AMATO (3), perchè come si sa i bacilli del carbonchio sono molto avidi di O, tanto che nella setticemia carbonchiosa grave il sangue ha il colore nerastro del sangue venoso (BÖLLINGER e tanti altri); di più in questa infezione la cellula epatica è gravemente alterata (D'AMATO) e quindi il glicogeno che essa elabora diminuisce o scompare. E ci spiega la particolare gravità di questa e di altre infezioni, in cui la funzione glicogenetica è più o meno lesa, poi chè si sa per numerose esperienze che tale funzione è intimamente connessa con la funzione antitossica e protettiva del fegato. Infatti il ROGER (1887) dimostrò che un fegato privo di glicogeno non protegge l'organismo contro gli alcaloidi, ed inversamente, se è ricco di sostanza glicogenica ha un potere protettore assai spiccato, e vide nel glicogeno epatico un potente strumento di difesa contro l'infezione carbonchiosa stessa.

Anche il COLLA viene a questa conclusione. Questo autore, nel 1896, trovò che nelle intossicazioni tetanica, difterica, carbonchiosa, etc , il glicogeno epatico va progressivamente diminuendo fino a scomparire con la morte dell'animale. La temperatura decresce fino ad ipotermia marcata. Egli ammette che il glicogeno ha grande importanza nelle infezioni; esso preserva l'organismo dalla invasione rapida dei germi infettivi e ne paralizza l'azione venefica.

Avanto a questi risultati se ne trovano nella letteratura altri differenti come quelli di D'AMATO.

Questo autore nel 1898 ritornando con esperimenti sull'argomento concluse che non si ha il diritto di attribuire con sicurezza al glicogeno epatico un potere protettore contro il carbonchio.

Se durante il corso della infezione carbonchiosa diminuisce o scompare il glicogeno epatico nulla vi è di straordinario se si pensa che il glicogeno é un prodotto dell'attività della cellula epatica che nella infezione carbonchiosa é gravemente colpita.

Mi riservo di ritornare con ulteriori esperienze direttamente su questo importante argomento dei rapporti che passanotra emolisi funzione glicogenetica e funzione protettiva del fegato.

---

(1) Arch. de phys., 1894.

(2) Arch. sc. med., vol. XX.

(3) Policlinico, 17, 1898.

Recherches expérimentales sur l'action dynamique de la thermodine

PAR

LE Dr G. D. SPINEANU,
ancien chef des travaux à l'Institut de Physiologie de Bucarest.

La thermodine a été étudiée en 1893 par von Mering et en 1894, par Schmidt, et son élève Bonneville, qui en a fait le sujet de sa thèse.

La thermodine dérive de la quinoléine, c'est un éther éthylique de l'acide acétyléthoxyphénilcarbamique.

$$C_6H_4 < \begin{matrix} OC_2H_5 \\ A_7 < \begin{matrix} COCH_3 \\ COO_2H_5 \end{matrix} \end{matrix}$$

La thermodine se présente sous la forme de cristaux blancs, inodores et insipides ou, suivant Schmidt, un peu amers; elle est soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, dans l'eau froide $^1/_{2600}$, dans l'eau bouillante $^1/_{450}$; elle est aussi soluble dans l'acide lactique au-dessus de 35°. Avec les autres acides organiques ou anorganiques, la thermodine donne différentes réactions de coloration, par exemple, avec l'acide chromique et l'acide chlorhydrique, elle donne une coloration jaune qui passe au vert.

D'après les auteurs nommés ci-dessus, la thermodine est assez rapidement absorbée, mais elle s'élimine très lentement en se décomposant dans l'organisme en amido-phénol, ou en un dérivé de l'amido-phénol, grâce auquel Schmidt a cherché à expliquer l'action antithermique de la thermodine.

Des expériences faites sur les lapins et les grenouilles, et des observations cliniques de Schmidt et Bonneville, il résulte que la thermodine est peu toxique, que c'est un antithermique ayant une action plus intense chez les fébricitants que chez les hommes bien portants.

Schmidt a fait des expériences avec la thermodine sur des tuberculeux, dans la fièvre typhoïde et dans la pneumonie.

Dans tous ces cas, SCHMIDT a obtenu un abaissement de la température. De ces expériences et observations cliniques, SCHMIDT conclut que la thermodine est un antithermique sans danger, à action constante, mais peu considérable, lente à se produire, mais assez prolongée (1).

I. Coefficient toxique de la thermodine.

Pour mieux connaître la toxicité de la thermodine, j'ai fait des expériences sur les chiens par la voie digestive et par injections sous-cutanées. Par la voie digestive, j'ai pu introduire, avec la sonde dans l'estomac des chiens, jusqu'à 5 grammes de thermodine par kilogramme du poids du corps. Voici deux de mes expériences faites dans ce but :

Expérience I.

15 juin 1901. Chien, poids 9,700 kilogr. A 8 h. 30′ du matin, je lui introduit par la sonde dans l'estomac, 10 gr. de thermodine mélangée avec de l'eau. Le chien est laissé libre, on lui donne à manger et on prend sa température 3 fois par jour, toutes les 8 heures.

Pendant 24 heures, je n'ai observé aucun trouble de l'organisme; pas de vomissements, pas de nausées; l'animal a de l'appétit, et la température n'a subi aucune modification.

Le lendemain (16 Juin), à la même heure (8 h. du matin), j'ai introduit dans l'estomac du même chien, 20 gr. de thermodine. L'observation a été faite comme le jour précédent. Mêmes constatations.

Le 22 Juin, à la même heure (8 h. du matin), j'ai encore introduit 30 grammes de thermodine dans l'estomac du même animal. Même procédé d'observation. Je n'ai pu observer d'autre trouble organique qu'une indisposition. L'état général de l'animal laissait à désirer, et la température avait subi un abaissement de 1/2 degré.

J'ai alors supprimé la thermodine; j'ai continué l'observation sur le chien pendant 10 jours. Dès le lendemain de la suppression de la thermodine, l'état d'indisposition disparait, le chien est et continue à être bien portant; mais la température se maintient abaissée de 1/2 degré pendant les 6 jours suivants, puis elle revient au même niveau qu'auparavant.

Expérience II.

25 juin 1901. Chien noir, poids 10 kilogr. 100 gr. A 8 h. du matin, j'introduis en une fois, dans l'estomac, 30 gr. de thermodine mélangée avec de l'eau. A 11 h. du matin, je donne du lait à l'animal; à 6 1/2 h. du soir, la température n'a subi aucune modification; pas de troubles digestifs. Le lendemain (26 juin), à la même heure (8 h. du matin), j'introduis 40 grammes de thermodine mélangée avec de l'eau. Le chien est laissé en observation, la température est prise trois fois par jour, toutes les huit heures.

L'animal présente une légère hypothermie, un état de prostration, il boit du lait,

(1) G. D. SPINEANU : *Action pharmacodynamique de la Thermodine dans le paludisme et autres maladies fébriles*, 1904.



mais il refuse de la viande et du pain; dans le tube digestif, se passe quelque chose qui le fait souffrir.

Le troisième jour à la même heure (8 h. du matin), je donne à l'animal 50 gr. de thermodine et je continue l'observation.

L'état du jour précédent se maintient avec les mêmes symptômes plus accentués. État de prostration, quelques troubles digestifs (mais pas de diarrhée, ni de constipation), l'animal a deux selles par jour, l'hypothermie 0°—1°,3 se maintient pendant 5 jours, puis la température revient à l'état normal.

J'ai supprimé la thermodine, et l'animal a été laissé 15 jours en observation. Pendant ce temps je n'ai pas observé de troubles organiques autres que les précidents; ils ont disparu lentement et l'un après l'autre, de sorte que, au bout de 15 jours, l'animal ne présentait aucun symptôme, comme s'il n'avait pas pris de thermodine.

II. Administration de la thermodine par injections sous-cutanées.

J'ai cherché à administrer la thermodine par injections sous-cutanées, mais j'ai éprouvé des difficultés, à cause de l'insolubilité de la thermodine. *Donc la seule voie pour l'administrer thérapeutiquement, c'est le voie digestive, à cause de l'insolubilité de la thermodine.*

III. Equivalent thérapeutique de la thermodine.

Nous avons dit que la thermodine, à cause de son insolubilité, présente beaucoup de difficultés pour les expériences. La seule voie qui puisse servir thérapeutiquement pour l'administration de la thermodine, c'est la voie digestive; toutes les autres restent impuissantes.

On a vu que nous avons donné jusqu'à 5 grammes de thermodine à des chiens, pour 1 kilogr. du poids du corps. Cependant nous n'avons pas obtenu de phénomènes propres d'intoxication.

Donc, quelle que soit la quantité de thermodine administrée, une partie seulement est dissoute par les acides digestifs, et absorbée; le reste passe inaltéré par le tube digestif et est expulsé avec les matières fécales.

En 1901, quand j'ai employé pour la première fois la thermodine, j'ai commencé par de petites doses 1 gr. — 1,50 gr. par jour.

J'ai observé plusieurs fois que ces doses ne suffisaient pas.

Après de nombreux tâtonnements, j'ai pu établir quelques formules et quelques règles relativement à l'administration de la thermodine. Ainsi :

1) *Il faut toujours commencer par des doses un peu élevées, 3—5 grammes par jour, jusqu'au moment où la température se rapproche de l'état normal. Il faut alors diminuer graduellement la dose jusqu'à un gramme et quelque fois, surtout chez les enfants, à un demi-gramme par jour.*

2) *Dans les fièvres continues, souvent il suffit d'administrer la thermodine pendant trois jours; quelquefois cependant, il faut plusieurs jours.*



3) *Dans les fièvres intermittentes, on a besoin de prolonger d'une manière continue l'administration de la thermodine, de façon qu'elle comprenne au moins 2 ou 3 accès de fièvre. C'est-à-dire que, dans les fièvres quotidiennes, il faut administrer la thermodine au moins pendant 3 jours, dans les fièvres tierces, au moins 3—5 jours; dans les fièvres quartes, au moins 5—7 jours et quelquefois 9 jours.*

4) *Dans les fièvres intermittentes, l'administration de la thermodine doit être commencée pendant l'accès même, et continuée de façon que le traitement occupe au moins 3 accès.*

5) *J'ai réussi avec la thermodine dans tous les cas de fièvre, même dans un cas de fièvre continue, chez une dame très faible, anémique et enceinte de 7 mois. Cette dame avait pris de la quinine pendant quelques jours, mais sans aucun effet; alors je lui ai donné de la thermodine en assez grande quantité. Au commencement, la fièvre paraissait rebelle au traitement, mais au bout de quelques jours, — et après une bonne dose de thermodine — la fièvre a disparu. C'est le cas le plus rebelle que j'ai rencontré dans l'administration de la thermodine.*

VI. Substances associées au traitement par la thermodine.

J'ai été quelque fois forcé d'associer la thermodine avec les purgatifs chez les personnes souffrant de constipation, et avec les eupeptiques chez les personnes souffrant de dyspepsies.

Comme eupeptiques, j'ai employé la thermodine associée avec le *chlorure d'acétyle* chez les hypopeptiques.

A la vérité, chez les personnes anémiques, débiles, neurasthéniques, qui souffrent d'inappétence, etc., le *chlorure d'acétyle* aide beaucoup au traitement par la thermodine.

Chez ces personnes, le chlorure d'acétyle a une double action :

a) *Dissolvante sur la thermodine, par ses acides de décomposition; et*

b) *Peptonisante sur les substances alimentaires.*

J'ai toujours employé le chlorure d'acétyle en solution aqueuse, une partie de chlorure d'acétyle pour deux parties d'eau distillée.

On mélange le chlorure d'acétyle avec l'eau, de sorte que le gaz acide chlorhydrique, qui se développe, reste dissous dans l'eau.

On prend 20—40 gouttes de ce mélange qu'on verse dans un verre d'eau (150 c.c) bien sucrée, et on y met 0,30—0,40 gr. pepsine pure.

V. Absorption de la thermodine.

La thermodine étant un corps très peu soluble dans l'eau, il devait s'en suivre que l'absorption se produisit très peu ou pas du tout. Cepen-

dant, grâce à l'acidité du suc gastrique, elle peut se dissoudre en partie et peut être plus ou moins absorbée.

L'absorption de la thermodine peut se faire rapidement, comme l'ont montré VON MERING et SCHMIDT.

Moi-même, j'ai fait beaucoup de recherches sur ce sujet, en prenant comme critérium la manifestation des effets de la thermodine. Voici mes conclusions :

Quand la thermodine est administrée au début de la maladie, ou bien aux personnes avec hypéracidité gastrique, elle peut se dissoudre en quantité presque suffisante et être absorbé pour exercer ses actions thérapeutiques. Chez les personnes maigres, anémiques, cachectiques, hypopeptiques, etc., la thermodine, quand elle est administrée seule, quelle que soit la quantité employée, ne produit qu'un effet très faible. En pareils cas, l'augmentation de l'acidité du suc gastrique, par l'emploi des acides, comme l'augmentation de la quantité des sucs digestifs, nous fournissent des résultats réels et presque infaillibles. Les moyens que j'ai employés dans ce but sont très simples : avant d'administrer la thermodine, je donne au malade quelque chose à manger, par exemple : un peu de pain, ou un morceau de viande; au bout de 5 à 10 minutes, je lui donne la thermodine, et, immédiatement après, 20—30 gouttes d'une solution de chlorure d'acétyle 1/3(1) *dans 150 c.c. d'eau bien sucrée. Ce mélange forme une limonade très agréable à boire et utile au malade. Les résultats obtenus par le chlorure d'acéthyle sont supérieures aux résultats obtenus par l'emploi d'autres acides organiques ou anorganiques, que j'ai essayés, et surtout de l'acide chlorhidrique et de l'acide acétique etc. Voilà pourquoi, presque dans toutes mes observatsons, j'ai employé le chlorure d'acityle.*

L'emploi du chlorure d'acétyle n'est jamais nuisible, mêmes aux personnes hyperpeptiques.

VI. Elimination de la thermodine.

L'élimination de la thermodine se fait par l'urine et la transpiration. On peut même juger plus exactement de la rapidité de l'absorption de la thermodine par son élimination.

A la vérité, quand la thermodine est administrée en solution alcoolique acidulée (voir l'action diurétique de la thermodine), j'ai pu constater son élimination par l'urine au bout de 10 minutes.

L'élimination de la thermodine se constate par la réaction de l'indophénol (HINSBERG et TREUPEL).

---

(1) G. D. SPINEANU : *Recherches expérimentales sur l'action eupeptique du chlorure d'acétyle* (Journal de physiologie et de pathologie générale. n° 6. 1901) *et sur l'action pharmacodynamique du chlorure d'acétyle* (Archives italiennes de Biologie, 1902).



Réaction de l'indophénol (1).

D'après l'indication de Hinsberg et Treupel, elle se fait ainsi : on met de l'urine (j'en prends de coutume 10 c.c.) dans une éprouvette; on y verse 1—2 c.c. acide chlorhydrique; on fait bouillir, puis on laisse refroidir; on verse dans le mélange 3—5 gouttes d'acide phénique et 1—2 gouttes d'acide chromique 3 %; le mélange prend une coloration rouge.

Sur ce mélange on verse goutte à goutte de l'ammoniaque; immédiatement, on voit se former, entre les deux liquides (l'ammoniaque et le mélange), un anneau vert-bleuâtre.

Quand la quantité de thermodine, qui s'élimine par l'urine, est trop petite, alors l'anneau n'est pas bien visible. En pareil cas, voici comment je procède : je fais la réaction de l'indophénol avec l'urine prise avant l'administration de la thermodine, puis avec l'urine prise au moment désiré, par exemple : 10 minutes après l'administration de la thermodine; dans l'un et l'autre cas, on ne peut pas distinguer l'anneau. Mais, en laissant les deux éprouvettes à l'air libre pendant 12—24 heures, nous verrons l'ammoniaque de l'éprouvette qui contient l'urine prise après l'administration de la thermodine, prendre une coloration bleuâtre et l'ammoniaque de l'éprouvette qui contient l'urine prise avant l'administration de la thermodine, prendre une coloration rougeâtre empruntée du mélange qui est au-dessous.

Dans l'urine on peut constater des traces de thermodine, même 24 heures après l'administration de la thermodine.

VII. Action diurétique de la thermodine.

Mes observations cliniques détaillées ont attiré mon attention sur l'action diurétique de la thermodine. Alors, pour m'en convaincre, j'ai fait les expériences suivantes :

Expérience IV.

Le 23 juillet 1903, se présente à la visite le soldat Bucur Gheorghe, de la division des gendarmes à cheval, se plaignant de mal à la tête et d'un peu de chaleur (temp. 38°). Je l'ai gardé à l'infirmerie et l'ai fait uriner à 9 h. 20' du matin; cette urine a été jetée. Ensuite, j'ai recueilli son urine, toutes les dix minutes jusqu'à 9 h. 40' du matin.

A cette heure (9 h. 40'), je lui ai administré 1 gr. de thermodine, dissoute dans 15 gr. d'alcool, 20 gouttes d'une solution de chlorure d'acétyle 1/3 (une partie de chlorure d'acétyle pour deux parties d'eau distillée) et 100 c.c. d'eau bien sucrée.

J'ai continué à recueillir l'urine toutes les 10 minutes jusqu'à 11 h. 30' du matin.

(1) Bulletins et Mémoires de la Soc. de thérapeutique. 1894, p. 208.



J'ai pris tous ces échantillons, au nombre de 13 et j'ai dosé, dans chaque échantillon, la quantité d'urine, la quantité d'urée; puis j'ai cherché la réaction de l'indophénol et la couleur.

Voici les résultats de ces recherches :

TABLEAU I.

N° courant	Heure	Quantité d'urine en c.c.	Quantité d'urée pour mille	Réaction de l'indophénol	Couleur	OBSERVATIONS
1	9,30 du mat.	24	17,654	négativ	jaune-orangé	Dans les échantillons 3 et 4, les anneaux des analyses ne sont pas bien visibles, mais, si nous les laissons 12—14 heures à l'air libre, nous verrons ces anneaux prendre une couleur bleuâtre, tandis que dans les échantillons 1 et 2, l'ammoniaque conserve la couleur qu'elle avait au moment de l'analyse.
2	9,40 »	24	17,654	»	»	
3	9,50 »	25	13,871	»	»	
4	10,00 »	34	10,088	peu visible	jaune-clair	
5	10,10 »	46	8,827	bien visible	aqueuse	
6	10,20 »	49	3,783	intense	»	
7	10,30 »	54	2,522	très intense	»	
8	10,40 »	59	2,522	»	»	
9	10,50 »	59	2,522	»	»	
10	11,00 »	59	2,522	»	»	
11	11,10 »	56	2,522	»	»	
12	11,20 »	52	3,783	intense	orangée	
13	11,30 »	51	5,044	»	»	

Par ces expériences on peut voir que, sous l'influence de la thermodine :

1) *la quantité d'urine est plus de deux fois plus grande que la quantité obtenue avant l'administration de la thermodine ;*

2) *la quantité d'urée décroît en proportion de l'augmentation de la quantité d'urine, et s'accroît quand cette quantité commence à diminuer.*

Les mêmes résultats sont obtenus quand on administre la thermodine en poudre associée avec le chlorure d'acétyle.

Voici l'une des expériences que j'ai faites pour le démontrer :

Expérience V.

Lundi, 11 août 1903, le soldat Jonescu Vasile, division des gendarmes à cheval, de la classe 1903, entre à l'infirmerie avec une plaie contuse. Après sa guérison, je lui ai donné 3 grammes de thermodine, comme il suit :

Jeudi, 14 août 1903, à 4 h. du matin, il a uriné et son urine a été jetée. Puis on a recueilli l'urine produite pendant une heure (de 4 à 5 heures du matin). A 5 heures du matin, on lui a donné du pain, puis 1 gr. de thermodine et 30 gouttes de solution de chlorure d'acétyle (une partie de chlorure d'acétyle pour deux parties d'eau). A 5 h. 30′ du matin, on lui a répété la même dose de thermodine et de chlorure d'acétyle. A 6 h. du

matin on a recueilli l'urine produite pendant une heure (de 5 à 6 heures du matin) dans la bouteille nº 2 : puis immédiatement après, on lui a donné un gramme de thermodine et 30 gouttes de la solution de chlorure d'acétyle. A 7 heures du matin, on a recueilli l'urine dans la bouteille nº 3, et à 8 heures du matin, on a recueilli l'urine dans la bouteille nº 4. J'ai examiné l'urine de ces quatre échantillons et voici le résultat :

TABLEAU II.

Nº courant	Quantité d'urine pendant 1 h. en c.c.	Quantité d'urée pour 1000	Réaction de l'indo-phénol	Couleur de l'urine	OBSERVATIONS
1	70	15,132	négative	jaune-orangé	Pendant ces 4 heures le soldat est resté éveillé, sans manger et sans boire.
2	157	10,088	positive	jaune-aqueuse	
3	180	6,305	»	aqueuse	
4	233	5,044	»	»	

On peut conclure de ces expériences, que :

1) *La quantité d'urine éliminée s'accroit proportionnellement à la quantité de thermodine absorbée, et décroit aussi proportionnellement à la quantité de thermodine éliminée de l'économie ;*

2) *L'absorption et l'élimination de la thérmodine sont plus rapides quand la thermodine est administrée en conditions de solubilité ;*

3) *L'élimination de la thermodine commence 10 minutes après son administration ;*

4) *La quantité d'urée suit une courbe analogue, mais inverse, à la courbe que suit la quantité d'urine. C'est-à-dire que la quantité d'urée pour 1000, est inversement proportionnelle à la quantité d'urine éliminée.*

5) *La couleur de l'urine change : de jaune-orangé elle devient lentement aqueuse, pendant un certain temps, puis redevient jaune-orangé. Elle suit une courbe analogue et proportinnelle à la courbe de la quantité d'urine éliminée. Donc les matériaux colorants de l'urine ont le même sort que la quantité d'urée éliminée.*

CONCLUSION GÉNÉRALE : **La thermodine administrée aux personnes saines, en conditions absorbables, produit une légère diurèse, qui croît et décroît proportionnellement à la quantité de thermodine absorbée et éliminée.**

VIII. Influence de la thermodine sur la nutrition.

Dans les expériences, comme dans la plupart des observations cliniques, j'ai cherché à connaître les variations de l'urée dans les urines des animaux soumis aux expériences, ou des hommes soumis au traitement de la thermodine.

Dans les expériences sur les chiens, j'ai été souvent embarrassé, à

cause de la difficulté, qui existe d'avoir les quantités exactes d'urine; mais chez les hommes, j'ai eu des résultats très précis, *quand j'ai respecté les règles de la collection et de l'analyse de l'urine.*

Par toutes ces expériences et observations cliniques, je me suis convaincu que la thermodine diminue la quantitée d'urée éliminée en 24 heures.

Je citerai 2 exemples pris dans les observations cliniques; ils suffiront, car le résultat a été le même dans toutes les autres.

EXEMPLE. — La malade P. (1) J'ai pris son urine pendant 8 jours de suite, en 8 échantillons; chaque échantillon contenant l'urine d'une journée.

Échantillon A contient l'urine de 24 h. avant l'administration de la thermodine.
» B » » » le premier jour de l'admin. de la thermodine.
» C » » » le deuxième jour.
» D » » » le 3e jour.
» E » » » après l'interrupt. de la therm. 1r jour.
» F » » » » » » » 2e »
» G » » » » » » » 3e »
» H » » » » » » » 4e »

En dosant l'urée dans chaque échantillon, j'ai trouvé les résultats suivants :

TABLEAU III.

Échantillons	Quantité d'urine recueillie en 24 heures en c.c.	Quantité d'urée en 24 heures en gr.	Réaction de l'indo-phénol	Traitement	OBSERVATIONS
A	470	18,87	négative	aucun	La malade était très maigre, elle refusait toute nourriture.
B	570	14,45	positive	3 gr. de thermod.	
C	570	14,45	»	» »	
D	575	14,45	»	» »	Le régime alimentaire a été maintenu le même pendant tout le temps que j'ai recueilli ces échantillons.
E	430	15,87	positive	suspendu	
F	520	18,10	visible	»	
G	550	19,15	négative	»	
H	450	15,94	»	»	

Voici maintenant un autre exemple :

Josef Alexandre : J'ai recueilli son urine pendant 4 jours, à savoir le jour qui a précédé l'administration de la thermodine et les trois jours pendant lesquels la thermodine a été administré.

(1) G. D. SPINEANU : *Action pharmacodynamique de la thermodine dans le paludisme et autres maladies fébriles*, 1904.



TABLEAU IV.

Date	Échantillons	Quantité d'urine recueillie en 24 heures en c.c.	Quantité d'urée en 24 heures en gr.	Réaction de l'indo-phénol	Traitement	OBSERVATIONS
17 août	A	400	21,437	négative	aucun	Le malade était maigre, anémique. Le régime alimentaire a été maintenu le même pendant tous les jours où on recueilli l'urine.
18 »	B	500	11,848	positive	1 gr. thermod. et sol. chl. ac.	
19 »	C	450	12,358	»	2 gr. » » »	
20 »	D	600	17,402	»	arrhénal	

Par ces exemples, on voit que la thermodine diminue la quantité d'urée pendant son administration.

Il n'est pas facile de suivre l'évolution des composés de l'urine, puisqu'il faut tenir compte de toutes les circonstances très nombreuses, qui peuvent modifier la composition de l'urine, etc.

Nous savons que dans l'organisme l'urée se produit :

a) *Par l'hydratation directe des substances protéiques à l'abri de toute oxydation;*

b) *Par la production d'acides uramiques ;*

c) *Par la production ou l'introduction dans l'économie animale des corps ammoniacaux, et enfin, d'après* BÉCHAMP, *par l'oxydation directe des albuminoïdes.*

Donc la diminution de l'urée, sous l'influence de la thermodine, est due probablement à la diminution des phénomènes d'hydratation et d'oxydation des matières protéiques comme à la production des acides uramiques et des corps ammoniacaux de l'économie animale.

IX. Autres propriétés de la thermodine sur l'urine.

Nous savons que l'urine de l'homme à l'état normal a une couleur jaune citron, une odeur spéciale; qu'elle est claire et transparente au moment de l'émission.

Sous l'influence de la thermodine, l'urine change de couleur; elle devient aqueuse, grâce à l'action diurétique de la thermodine. Son odeur, sous l'influence de la thermodine, change, l'urine prend alors une odeur aromatique, agréable, balsamique.

Le volume normal de l'urine est de 1200—1500 c.c., pendant 24 heures; sous l'influence de la thermodine, ce volume s'accroît.

La réaction de l'urine, sous l'influence de la thermodine, se maintient acide, comme à l'état normal. Les urines à l'air libre, développent différents parasites et microbes. Sous l'influence de la thermodine, les urines

deviennent inaptes au développement et à l'entretien des parasites et de certains microbes.

X. Action de la thermodine sur la température du corps et sur les pyrexies.

L'action antithermique et l'action antipyrétique de la thermodine, constituent ses propriétés fondamentales. Par action antithermique, j'entends son action sur la chaleur normale du corps, et, par action antipyrétique, son action sur la pyrexie ou l'hypertermie des fièvres.

La thermodine, administrée aux fébricitants, produit des effets variant suivant l'époque de l'administration, suivant le type de la fièvre et suivant d'autres circonstances. Ainsi :

1) *Dans les fièvres palustres continues, la thermodine diminue la température proportionnellement à la quantité de thermodine absorbée. Quand la température est descendue au normal et qu'on continue le traitement thermodinique pendant 3—4 jours, l'hypertermie disparait complètement, sans récidives ultérieures.*

2) *Dans les fièvres intermittentes, l'action de la thermodine variera d'après le type de la fièvre. Ainsi dans la période de l'apyrexie et du frisson, l'action antithermique de la thermodine, quelle que soit la quantité ingérée, est presque nulle.*

3) *Dans la période de la chaleur, l'action antipyrétique de la thermodine est bien évidente ; elle peut abaisser la température, pendant quelques heures, de 3 à 4 dégrés.*

4) *Dans la période de la transpiration, la thermodine accélère et augmente la transpiration, d'où il résultera l'abaissement de la température qui s'arrêtera entre 36°—37°.*

XI. Action de la thermodine sur la circulation du sang.

Cette action diffère suivant que la thermodine est administrée aux personnes saines, ou aux fébricitants.

a) Action de la thermodine sur la circulation du sang chez les personnes saines.

Chez les personnes saines, la termodine n'exerce sur la circulation du sang, presque aucune action, ni accélératrice, ni modératrice, comme on peut s'en convaincre par les expériences suivantes :

Expérience I.

Prejbeanu Radu (Poudrière Dudesti), de la classe 1903; né dans le commune de Glavacioc (Preajba), district de Vlahsca; entré dans mon service le 1r août, avec le diagnostic : « fièvre palustre ». Je le laisse en observation pour mieux connaître le type et l'évolution des accès fébriles.



Pendant les quatre jours qu'il est resté en observation, comme aussi pendant les jours suivants, il n'a présenté aucun nouvel accès de fièvre.

4 août. A 11 heures 10′ du matin, on lui a pris le tracé sphygmographique (*a*, fig. 1) puis immédiatement on lui donne une gramme de thermodine et 20 gouttes de solution de chlorure d'acétyle. Le soldat n'a présenté aucun trouble organique.

A midi 10′, à 2 h. 10′ et à 3 h. 10′ de l'après midi, on lui a pris régulièrement les tracés sphygmographiques (*b*, *c* et *d*).

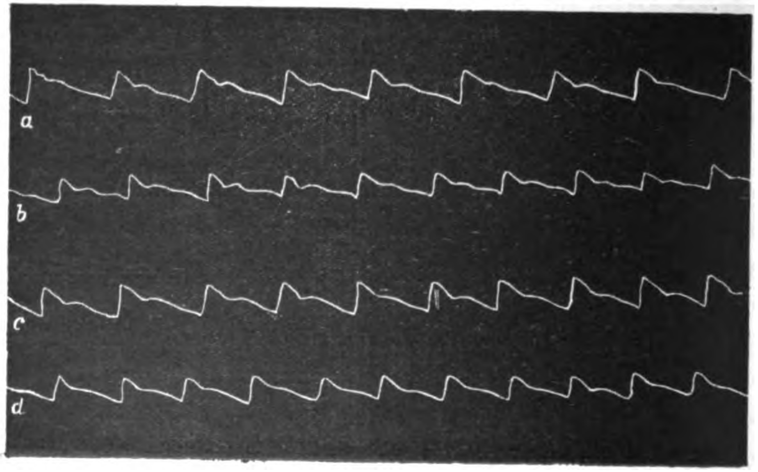


FIG. I. — *a)* Tracé sphygmographique pris avant l'administration de la thermodine (11 h. 10′ a. m.).
b) Tracé sphygmographique pris une heure après l'administration d'un gramme de thermodine (12 h. 10′).
c) Tracé sphygmographique pris trois heures après l'administration d'un gramme de thermodine (2 h. 10′ p. m.).
d) Tracé sphygmographique pris quatre heures après l'admistration d'un gramme de thermodine (3 h. 10′ p. m.).

En examinant ces quatre tracés, on voit que la thermodine n'a produit aucun trouble dans la circulation du sang.

Expérience II.

Rosianu Christea, brigadier au 10e régiment de cavalerie, de la classe 1903, né à Giurgiu; entré dans mon service le 1er août 1903, avec le diagnostic « fièvre palustre ». Immédiatement il est laissé en observation, sans qu'on lui administre aucun traitement, pendant 4 jours. Ni dans ce laps de temps, ni ultérieurement, il n'a présenté d'accès de fièvre. 4 août 1903, à 11 h. 30′ du matin, on lui a pris le tracé sphygmographique *a)* et on lui a donné 3 gr. de thermodine en une seule fois. Le brigadier ne présente aucun trouble organique; il semblait ne souffrir de rien. A midi 30′ on lui a pris le tracé sphygmographique *b)*, et à 2 h. 30′ de l'après-midi le tracé sphygmographique *c)*.



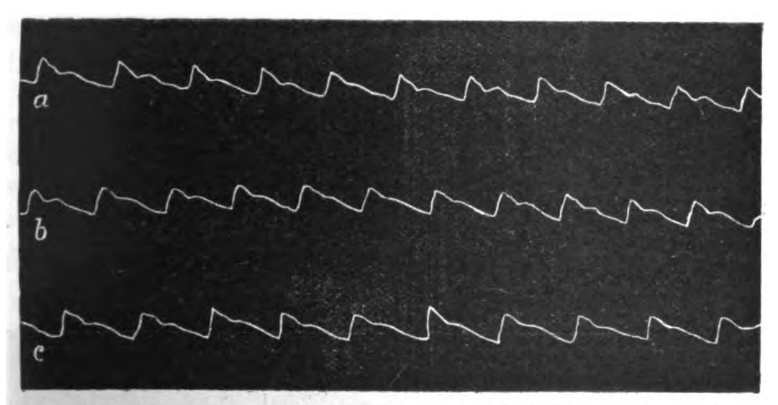


Fig. II. — a) Tracé sphygmographique pris avant l'administration de la thermodine (11 h. 30' a. m.).

b) Tracé sphygmographique pris une heure après l'administration de trois grammes de thermodine en une seule fois (12 h. 30').

c) Tracé sphygmographique pris trois heures après l'administration de trois grammes de thermodine, prise en une seule fois (2 h. 30' p. m.).

En examinant ces 3 tracés sphygmographiques (*a*, *b* et *c*), nous voyons que ni la fréquence, ni le rythme du pouls n'ont souffert de modifications sous l'influence de 3 grammes de thermodine prise en une fois.

b) Action de la thermodine sur la circulation du sang des fébricitants.

Les fébricitants, pendant les accès fébriles, ont le pouls très irrégulier, tant en ce qui regarde la fréquence, qu'en ce qui regarde le rythme. Par



Fig. III. — Tracé sphygmographique pris pendant l'accès fébriles.

exemple le tracé sphygmographique *a*) pris chez le malade Bordea Nicolas le 25 juillet 1903, pendant l'accès defièvre.

Sous l'influence de la thermodine, la fréquence et le rythme du pouls se régularisent, en tendant vers l'état normal, comme on peut s'en convaincre par l'exemple suivant :

Exemple II. — Le sergent Oprescu Alexandre (observation LVI) (1) entré dans mon service le 5 septembre 1903, avec le diagnostic : « fièvre palustre ». Immédiatement je

(1) G. D. Spineanu : *Action pharmacodynamique de la Thermodine dans le paludisme et autres maladies fébriles, 1904.*



lui a appliqué le traitement par la thermodine, que j'ai continué jusqu'à sa complète guérison.

22 septembre. A 7 h. du matin, la température est de 38°7. On lui a donné immédiatement 1 gramme de thermodine et 20 gouttes de solution de chlorure d'acétyle; on répète la même dose à 10 h. du matin. A midi, la température est de 38°6. On prend immédiatement le tracé sphygmographique a), dans lequel on voit le rythme du pouls irrégulier. A 1 h. de l'après-midi, température 36°2; immédiatement on prend le tracé sphygmographique b), dans lequel on voit que le rythme se rapproche beaucoup du rythme du pouls normal.

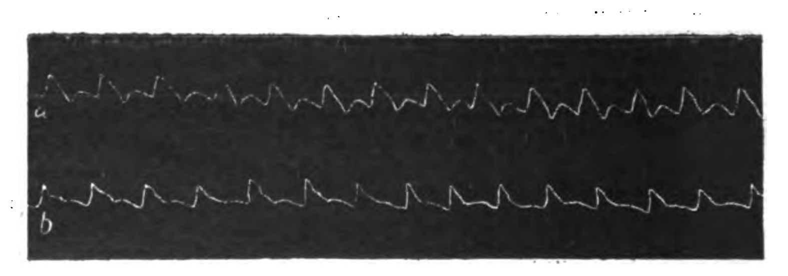


Fig. IV. — *a*) Tracé sphygmographique pris pendant l'accès de fièvre.
b) Tracé sphygmographique pris une heure après l'administration d'un gramme de thermodine.

Ici, nous avons deux tracés sphygmographiques *a* et *b*), dont l'un est pris pendant la chaleur (36°) et l'autre pendant l'apyrexie (36°2) obtenue à la suite de la thermodine. Dans le premier tracé *a*), nous voyons le rythme du pouls irrégulier; dans le second tracé *b*), le rythme s'est bien rapproché dù rythme normal.

Conclusions. — De ces tracés sphygmographiques, comme de tous les autres, qui ne sont pas reproduits ici, on peut conclure que :

1) *Chez les personnes saines, la thermodine n'exerce aucune action nuisible sur la circulation du sang.*

2) *Chez les personnes fébricitantes, l'action de la thermodine sur la circulation du sang est guidée par l'évolution de la température.*

XII. Influence de la thermodine sur la respiration.

La thermodine exerce la même influence sur la respiration que sur la circulation du sang.

Chez les personnes saines, la thermodine, quelle que soit la quantité employée, n'exerce sur la respiration aucune influence, ni accélératrice, ni de ralentissement.

Chez les fébricitants, l'action de la thermodine sur la respiration est subordonnée à l'influence de la thermodine sur la température; la respi-

ration s'accélère on se ralentit, suivant que la température s'élève on s'abaisse.

XIII. Action parasiticide de la thermodine.

La thermodine, à l'état d'élimination, possède des propriétes parasiticides, comme on peut facilement s'en convaincre par ce qui suit :

1) J'ai pris, au moment de l'accès, l'urine de malades, auxquels j'avais administré la thermodine pendant l'accès même. Après avoir conservé cette urine pendant 5 mois à l'air libre et à la chaleur de l'été, j'ai constaté que non seulement elle n'était pas altérée, mais qu'au contraire elle avait gagné une odeur agréable, balsamique, et était impropre aux fermentations.

2) L'examen miscropique ne décelait aucun microrganisme ni aucune espèce d'êtres vivants dans cette urine; sa surface, après 5 mois d'été, était claire.

3) J'ai fait avec la levure de nombreuses expériences, dont voici les résultats.

TABLEAU V.

N° courant	Nature de l'urine	Température	Quantité de levure en gr.	Quantité de glucose en gr.	Temps de fermentation	Quantité de glucose dédoublée
1	Urine normale fraîche sans thermodine	15°—25°	1	0,10	8 h.	entiers
2	» normale fraîche avec thermodine	»	»	»	24 »	0,07
3	» normale vieille sans thermodine	»	»	»	6 »	entiers
4	» normale vieille avec thermodine	»	»	»	24 »	0,08
5	» patholog. fraîche sans thermodine	»	»	»	16 »	entiers
6	» patholog. fraîche avec thermodine	»	»	»	24 »	0,02
7	» patholog. vieille sans thermodine	»	»	»	12 »	entiers
8	» patholog. vieille avec thermodine	»	»	»	3 jours	0

On peut voir par ces expériences que l'urine, qui contient de la thermodine en état d'élimination, empèche le dédoublement de la glucose par la levure.

Pour obtenir ces résultats, il faut expérimenter avec de l'urine recueillie après l'administration d'une grande quantité de thermodine, et après qu'il s'est écoulé un certain temps depuis l'administration de la thermodine.

XIV. Action antiseptique de la thermodine.

J'ai employé, dans quelques cas, la thermodine comme poudre antiseptique, dans le pansement des plaies; quoique j'ai obtenu des résultats concourageants le petit nombre de mes observations ne me permet pas d'en tirer une conclusion précise.



XV. Action sudoriférique de la thermodine.

L'une des propriétés thérapeutiques les plus importantes de la thermodine, c'est son action sudorifique.

A la vérité, chez tous les fébricitants, auxquels j'ai administré la thermodine, j'ai vu se produire une sudation très abondante.

Cette sudation commence une demi-heure après l'administration de la thermodine et continue quelques heures après chaque prise de thermodine. Surtout pendant la nuit, le malade a des sueurs profuses, tant qu'il est sous l'influence de la thermodine.

L'action sudorifique de la thermodine est très évidente au début du traitement par la thermodine, mais, après quelques jours, elle est moins évidente.

Cette action sudorifique joue un rôle très important contre la fièvre, contre les congestions et les processus inflammatoires.

Nous savons qu'on a divisé les agents sudorifiques en deux groupes : *a)* agents sudorifiques médicamentaux qui agissent sur les terminaisons périphériques des fibres nerveuses glandulaires; ces agents sont nommés agents sudorifiques directs; *b)* agents sudorifiques thermiques qui agissent sur les centres nerveux sudoraux ganglionnaires et cérébro-spinaux. Ces agents sudorifiques s'appellent agents sudorifiques réflexes.

Donc la thermodine est un agent sudorifique direct des plus importants.

XVI. Action de la thermodine sur l'ématozoaire.

La thermodine a une action paraciticide sur l'hématoziaire. On peut démontrer facilement ce fait, ainsi que je l'ai déjà démontré pendant 4 années dans mes recherches. A la vérité, quand nous examinons le sang des malariques avant de commencer le traitement thermodinique, nous trouvons facilement l'hématozoaire; *si nous examinons le sang après la disparition du dernier accès, sous l'influence du traitement thermodinique, nous ne trouvons plus l'hématozoaire.*

En ce qui concerne la récidive de la malaria, de même j'ai obtenu de bons résultats avec la thermodine. La plupart de mes malades malariques traités par la thermodine, sont restés, pendant 2-3 années à la caserne, ainsi que j'aurais pu constater les récidives. *Jusqu'à présent je n'ai constaté pas des récidives à aucun de mes malades traité par la thermodine* (1).

(1) G. D. SPINEANU : Communication faite au IVe congrès de l'association roumaine pour l'avancement de la répandue des sciences — 1905 — et pericolul si Vindecarea frigurilor palustre — 1905 —.



Travail de l'Institut de Médecine légale de l'Université de Liége.

I. — Modifications du sang dans l'intoxication phosphorée

PAR

LE Dr HENRI WELSCH.

1. Variations du nombre des éléments figurés.

Les variations du nombre des éléments figurés du sang, par suite de l'intoxication phosphorée, ont été étudiées depuis longtemps déjà et avec des résultats assez concordants. (Badt, Taussig, v. Jacksch (1).)

On a noté une augmentation constante du nombre des hématies chez la plupart des animaux, parmi lesquels se trouve le chien.

Quant aux leucocytes, leur augmentation a été assez généralement notée, mais avec beaucoup moins de constance.

Ce fait est dû à la grande variabilité du nombre de leucocytes se trouvant à un moment donné dans le sang, toutes conditions restant les mêmes, variabilité qui s'exagère encore si les conditions physiologiques parfois les plus minimes, viennent à être modifiées.

Or, la plupart des examens ayant porté sur des cas cliniques, on ne pouvait, d'une part, connaître l'état du sang avant l'intoxication, d'autre part, tenir compte des nombreuses influences extérieures qui devaient certainement avoir une action sur la teneur du sang en leucocytes.

Nous avons repris ces expériences sur des chiens tenus en équilibre ou mis en inanition, et placés dans des conditions physiologiques constantes;

(1) Badt : Inaug. Dissert., Berlin, Bd. 48; Taussig : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXX, S. 161; v. Jacksch : *Beitrag zur Kenntnis der akuten Phosphorvergiftung* Deutsch. med. Wochenschrift, 1893, no 1.

nos analyses ont été faites à heure régulière. De la sorte, nous avons éliminé une grande part des influences extérieures; en outre nous avons pu comparer l'état du sang chez l'animal intoxiqué avec celui qu'il présentait avant l'intoxication.

Nous nous sommes servi dans nos recherches des pipettes de THOMAS-ZEISS. — La technique employée est bien connue (LEHNHARTZ : Mikroskopie am Krankenbette).

Pour obtenir une numération exacte de nos leucocytes, nous les avons numérés sur toute l'étendue de la surface graduée, c'est-à-dire sur une étendue de 5 mm. carrés; de la sorte, nos résultats ne doivent être multipliés que par 20: (le sang est dilué au dixième et la hauteur de la chambre est 1/10 de mm.). Nous pouvons donc obtenir une approximation de 20 leucocytes par mm. cube.

Les analyses faites sur des chiens recevant leur ration alimentaire ont été entreprises 6 ou 7 heures après l'ingestion du repas, c'est-à-dire à un moment où la digestion est considérée comme complètement terminée.

Nous donnons ci-après l'analyse de quelques-unes de nos meilleures expériences.

Les animaux sont intoxiqués plus ou moins profondément : Le 1er vit 7 jours après l'intoxication; le 2e et le 3e, deux jours avec des quantités de phosphore plus considérables; enfin le 4e a reçu deux injections dans un intervalle de 12 heures et est mort le lendemain de la 2e injection.

Expérience I.

Chien de 4,770 kilogr. — L'animal est en equilibre nutritif.

Janvier, 22 : L'animal reçoit sa ration.
» 23 à 29 : L'animal est à jeûn.
» 25 : Au matin, injection de 0,009 gr. de phosphore par kilogr. d'animal.
» 31 : L'animal est trouvé mort dans sa cage.

DATES	NUMÉRATION Nombre de leucocytes	OBSERVATIONS
22	13.360	L'animal est en équilibre.
23	10.680	L'animal est à jeûn.
24	10.800	»
25	13.398	L'animal a été intoxiqué.
26	29.640	»
27	25.360	»
28	23.560	»
29	28.960	»
30	30 900	Mort de l'animal.
31	»	

D'après cette expérience, nous voyons que la quantité des leucocytes diminue légèrement par le jeûne; l'effet de l'administration du poison se fait peut-être sentir le jour même de l'intoxication (9 h. après l'injection), en tout cas, la leucocytose produite est relativement faible; mais dès le lendemain se montre une leucocytose très marquée : le nombre des leucocytes est plus que doublé; puis il diminue un peu pour augmenter de nouveau un peu avant la mort.

Expérience II.

Chien de 7,530 kilogr. — Equilibré.
Février, 6— 7 : Equilibre.
» 8—11 : Inanition.
» 10 : Intoxication.
» 12 : Mort de l'animal.

DATES	LEUCOCYTES	HÉMATIES	OBSERVATIONS
6	10.560	—	Équilibre nutritif.
7	9.440	—	»
8	3.440	—	Jeûn.
9	5.720	4.448.000	»
10	11.560	6.842.800	Jeûn et intoxication.
11	13.280	7.814.400	» »
12			Mort.

Les hématies ont ici augmenté d'une façon assez considérable : Le 1er jour, il y a augmentation de moitié environ, le 2e jour, des 3/4 environ.

Les leucocytes atteignent un nombre qui reste dans des limites physiologiques pour un chien normal; mais si nous tenons compte de l'inanition qui a eu pour effet de diminuer sensiblement le nombre des leucocytes d'avant l'intoxication, nous pouvons admettre qu'il existe une augmentation réelle des leucocytes, qui sont peut-être plus que doublés.

Expérience III.

Chien de 4,950 kilogr. — Equilibré.
Février, 27 : Equilibre.
» 28 : Jeûn.
Mars, 1-2 : »
» 1 : Au matin, injection de 0,012 gr. phosphore, par kilogr.
» 2 : Mort de l'animal.

DATES	LEUCOCYTES	HÉMATIES	OBSERVATIONS
Février 27	3.320	—	Équilibre.
» 28	6.060	4.435.200	Jeûn.
Mars 1	15.440	5.568.000	Id. et intoxication.
» 2	—	—	Mort de l'animal.

Dans cette expérience, l'intoxication a eu pour effet d'augmenter de 1/4 environ le nombre des hématies; les leucocytes sont plus que doublés si l'on compare le nombre de ces leucocytes le jour de l'intoxication avec celui des jours précédents. Cependant, ce nombre sort peu des limites physiologiques.

Expérience IV.

Chien de 7,690 kilogr. — Equilibre.

Mars, 10 au 13 : Equilibre.

» 11 : Injection dans l'après-midi de 0,006 gr. de phosphore par kilogr.

» 12 : Le matin, injection de 0.007 gr. par kilogr. Le soir, numération.

» 13 : Mort de l'animal.

DATES	LEUCOCYTES	HÉMATIES	OBSERVATIONS
10	7.640	4 100.080	Équilibre.
11	»	»	Id. et intoxication.
12	37.080	6.293.760	Id. et 2e intoxic.
13			Mort.

Les deux intoxications successives ont eu pour effet d'accentuer les phénomènes pathologiques. Les hématies sont augmentées de moitié; les leucocytes sont en quantité cinq fois plus considérable qu'avant l'intoxication et presque trois fois plus considérable que la quantité maximum normale considérée comme physiologique.

CONCLUSION.

D'après ces expériences, nous voyons que le nombre des hématies est augmenté régulièrement dans l'intoxication phosphorée, ce qui correspond aux résultats trouvés par tous les auteurs qui se sont occupés de la question. Les leucocytes sont aussi augmentés dans des proportions généralement assez considérables, si on compare les chiffres obtenus pendant l'intoxication avec ceux que l'on trouvait auparavant chez l'animal bien portant. Mais la leucocytose, relative donc, que l'on observe peut dans certains cas, ne pas dépasser notablement les quantités rencontrées chez l'animal physiologique.

2. Variation de la quantité totale du sang dans l'intoxication phosphorée.

Nos recherches confirment donc celles de v. JACKSCH et de TAUSSIG, en ce sens que nous avons constaté comme eux une hyperglobulie manifeste dans tous nos cas d'intoxication phosphorée.

Cependant quand on considère l'action dénutritive qu'exerce le

phosphore sur l'organisme, il y a lieu de s'étonner d'une hyperglobulie qui, considérée d'une façon superficielle, pourrait faire admettre une suractivité des organes hématopoïetiques.

Cette contradiction a frappé beaucoup d'observateurs, et plusieurs (Brouardel, Hay, Grawitz et v. Limbeck entre autres), ont tenté de l'expliquer par le fait que, dans l'intoxication phosphorée, il se produisait des déperditions aqueuses abondantes, une concentration, un épaississement du sang comme dans les cas de vomissements, de transpirations abondantes, de diurèse intense, d'épanchements séreux rapides, etc. (Cependant nous avons observé plusieurs cas de chiens à jeûn, intoxiqués, chez lesquels il n'y avait eu ni vomissements, ni diarrhée.)

Dans cette hypothèse, on faisait bon marché de la possibilité de la destruction des hématies, d'autant plus que les recherches de v. Jacksch et de Taussig semblaient avoir exclu, au point de vue microscopique tout au moins, la possibilité d'une destruction de ces éléments.

Il est possible néanmoins, qu'une destruction des hématies existe quand même, mais que les déchets de cette destruction ne soient pas visibles dans le sang en circulation. Un fait qui tendrait à faire admettre cette possibilité est l'apparition très constante d'un ictère que n'explique aucun catarrhe des voies biliaires et que la plupart des auteurs considèrent comme un ictère hématogène.

S'il en est ainsi, si réellement il y a destruction des hématies, la concentration, l'épaississement du sang doit être bien plus considérable encore que ne l'admettent les auteurs dont nous avons cité les noms.

C'est pour rechercher le bien-fondé de cette hypothèse double, destruction des hématies et épaississement correspondant du sang, que nous avons réalisé les expériences suivantes.

Pour déterminer la valeur des variations de la masse du sang chez les animaux intoxiqués, nous avons cherché quelle différence existait entre la quantite trouvée et la quantité correspondant au 1/13 du poids de l'animal.

Nous avons donc admis que la masse totale du sang d'un chien correspond au 1/13 de son poids : c'est à peu près la moyenne des évaluations adoptées par les différents auteurs (Heydenhain, Ranke, Steinberg, etc.), qui ont essayé de déterminer cette valeur.

Celle-ci est nécessairement approximative, car si la masse du sang est en rapport assez direct avec la musculature, elle est en rapport inverse avec le développement de la graisse. Or, la quantité de graisse est assez variable d'un chien à un autre et nous ne pouvons tenir compte de ce facteur.

En tous cas, les animaux que nous avons analysés étaient généralement amaigris par suite de l'inanition, conséquence de leur intoxication : en sorte que le facteur graisse a ici pour influence de tendre plutôt à diminuer l'écart trouvé chez les chiens intoxiqués, et par conséquent de rapprocher ces quantités de celles que nous pourrions trouver chez un chien normal de même poids.

Nous avons concurremment dosé l'hémoglobine du sang de nos chiens intoxiqués. Les analyses qui ont été faites ont démontré, comme on devait s'y attendre, une augmentation de l'hémoglobine; celle-ci étant en effet uniquement contenue dans les hématies, la variation du nombre de ces dernières doit s'accompagner d'une variation correspondante de la quantité d'hémoglobine, à moins qu'un processus pathologique ne vienne détruire l'équilibre.

C'est l'existence de cette altération que nous tenterons de démontrer, en prouvant que si l'hémoglobine est augmentée d'une façon relative, ainsi que les hématies, sa quantité absolue est diminuée plus fortement que le nombre des hématies, c'est-à-dire que la destruction d'hémoglobine est plus considérable que celle des globules rouges.

Nous avons dosé l'hémoglobine à l'aide de l'hématimètre de SAHLI; les procédés colorimétriques ne donnent qu'une valeur relative, c'est-à-dire qu'ils indiquent la proportion d'hémoglobine contenue dans 20 mm. cubes de sang par rapport à la quantité 100 qu'on doit trouver chez un homme normal.

La proportion d'hémoglobine du sang de chien est d'environ 14 %. Nous avons donc rapporté à 14 % les chiffres trouvés chez les animaux normaux, et nous avons multiplié tous nos chiffres par le même rapport.

Nous obtenons de la sorte la quantité d'hémoglobine contenue dans une quantité 100 de sang de chien.

Voici les procédés que nous avons employés :

L'animal intoxiqué est fixé sur la gouttière; ensuite il reçoit une injection de 0,50 gr. de chloral par kilog. On lui place des canules dans le bout central d'une carotide et d'une jugulaire externe, et dans le bout périphérique des veines des membres.

Cette opération peut se faire sans aucune perte de sang.

La canule de la veine jugulaire est mise en rapport avec un appareil à circulation artificielle dans le cœur, contenant du liquide de LOCKE, dont voici la composition :

NaCl	90
Dextrose	10
$CaCl_2$	3,4
KCl	2,2
Na_2CO_3	1,5
H_2O Q. S.	10 litres.

L'appareil se compose d'un flacon de WOULFF placé à 0,60 m. au-dessus du chien; le tube d'écoulement du flacon vient s'aboucher dans la jugulaire après avoir traversé un serpentin immergé dans de l'eau dont la température est maintenue à 40° par un appareil régulateur.

Les autres canules sont destinées à donner issue au sang et au liquide de lavage.

Toutes les canules étant fermées, on ouvre la pince fermant la canule carotidienne et on saigne l'animal. On fait immédiatement des prises de sang destinées à numérer les hématies continues dans 1 mm. cube de sang et à doser l'hémoglobine continue dans 20 mm. cubes de sang.

L'animal est saigné aussi longtemps qu'il donne du sang sous une pression suffisante; lorsque celle-ci commence à diminuer fortement, on recueille le sang dans un deuxième récipient, et on le défibrine à mesure de sa sortie; en même temps on lève la pince de la veine jugulaire, et le liquide de LOCKE commence à entrer dans le système vasculaire.

Si l'expérience est bien conduite, le cœur continue à se contracter.

Les pinces fermant les canules donnant issue au sang des membres sont également levées et le sang des membres est recueilli dans le 2e récipient.

Lorsque l'expérience est en bonne marche, on ferme la pince carotidienne et on ne l'ouvre plus que par intervalles. Sinon le liquide injecté par la jugulaire, ayant circulé uniquement dans le cœur et le poumon, pourrait passer dans la carotide.

Lorsque le liquide qui lave l'organisme revient suffisamment clair, on ouvre les cavités abdominale et pleurale; on en retire le liquide qui s'y est accumulé par transsudation; on évacue les vaisseaux par un dernier massage général; on prend le contenu du cœur et on s'assure que le liquide qui revenait de la tête par les jugulaires est tout à fait incolore.

Le lavage est terminé.

On lave au sérum physiologique la fibrine obtenue par le battage pour enlever les hématies, et dans toute la masse de liquide de lavage on prend des échantillons pour doser à nouveau les hématies et l'hémoglobine.

Comme nous avons à analyser du sang fortement dilué, nous réduisons les causes d'erreur qui, dans ce cas, se produiraient nécessairement dans la numération des hématies, en comptant le nombre de globules contenus dans toute la partie graduée de la chambre, c'est-à-dire le nombre de globules contenus sur un espace de 5 mm. carrés; au lieu de 20 mm. cubes de sang, nous en prenons 100 pour le dosage de l'hémoglobine.

On prend la moyenne des divers dosages.

Le rapport de la quantité trouvée à celle trouvée par le dosage du sang pur, donne la dilution du liquide de lavage et permet ainsi de déterminer le volume de sang qui a été dilué.

On ajoute la quantité de sang pur prise au début de l'expérience et l'on obtient la masse totale du sang évaluée d'après sa teneur en globules et en hémoglobine.

Voici le résultat de quelques-unes de nos expériences :

Expérience I.

Chien normal, poids 5,350 kilogr.

Dosage des hématies : 4.600.000 par mm. c.
» de l'hémoglobine : 104 pour 20 mm. c.

(104 = nombre relatif de l'hématimètre correspondant à 14,56 gr. pour 100 c.c. de sang.)

On fait le lavage du sang, sans saignée préalable : nous obtenons 450 c.c. de liquide.

Le dosage d'hématies fournit 423.300 hématies par mm. c.
» de l'hémoglobine fournit 9,30 pour 20 mm. c.

Le liquide de lavage serait donc dilué
11,4 fois d'après la numération d'hématies, et
11.22 » » le dosage de l'hémoglobine.

Ces chiffres donnent donc un volume total de sang de
400 c.c. d'après la numération des hématies
405 c.c. » le dosage de l'hémoglobine.

(Le 1/13 du poids du chien est de 5.350/13 = 411 gr.)

Par kilogr. d'animal, il y a donc
74,5 c.c. de sang d'après les hématies
75,7 c.c. » » l'hémoglobine,

et cette quantité de sang contient
343,62 milliards d'hématies et
11,02 gr. d'hémoglobine.

Ces chiffres se rapprochent assez bien de ceux qu'on trouverait chez un chien typiquement physiologique de même poids.



Les voici d'ailleurs, mis en regard :

	CHIEN TYPIQUE	CHIEN EXPÉRIMENTÉ
Nombre d'hématies par mm. cubes de sang	4.500.000	4.600.000
» de gr. d'hémoglobine pour 100 c.c.	14	14,56
Volume de la masse totale du sang. . . .	411	400 ou 405
Quantité de sang par kilogr. d'animal. . .	77	74,5 ou 75,7
Nombre d'hématies » » . . .	346,5 milliards	343,62 milliards
Grammes d'hémoglobine » » . . .	10,78	11,02

L'approximation obtenue est suffisante pour que nous puissions avoir confiance en notre méthode; nous pouvons donc entreprendre d'examiner les modifications qui se produisent chez les animaux intoxiqués.

Expérience II.

Chien de 7,800 kilogr.

Le chien a reçu trois jours auparavant une injection d'huile phosphorée, correspondant à 0,0098 gr. par kilogr.

L'animal, assez fortement intoxiqué, est somnolent et indifférent.

Analyse du sang de la saignée :

6.600.000 hématies par mm. c. de sang

138.4 d'hémoglobine par 20 mm. c. de sang,

(nombre relatif de l'hématimètre) donnant 19,376 gr. d'hémoglobine pour 100 c.c. de sang.

On saigne l'animal.

Après une prise de 165 c.c. la pression est très faible et on commence le lavage de l'organisme.

Le liquide total de lavage mesure 5320 c.c.

Analyse du liquide de lavage :

248,000 hématies par mm. c.

447 d'hémoglobine pour 20 mm. c. de liquide (nombre relatif de l'hématimètre).

D'après ces chiffres, le liquide serait dilué :

28,73 fois d'après le chiffre des hématies.

30,9 » » le dosage de l'hémoglobine.

Ce liquide contient donc :

182,23 c.c. d'après les hématies.

169 c.c. » l'hémoglobine.

Si nous ajoutons les 165 c.c. que nous avons d'abord pris par saignée, nous obtenons les chiffres suivants :

Volume de la masse totale du sang :

347,23 c.c. d'après les hématies,

334 c.c. » l'hémoglobine.

1 kilogr. d'animal contient 47,5 c.c. de sang d'après les hématies,
42,8 c.c. » » l'hémoglobine
et dans cette quantité de sang on trouve
313.5 milliards d'hématies
8,298 gr. d'hémoglobine.

Rapprochons ces chiffres de ceux qu'on aurait dû trouver si l'animal eût été normal :

	CHIEN NORMAL	CHIEN INTOXIQUÉ
Poids	7 800 gr.	7,800 gr.
Volume total du sang	518 c.c.	347,23 d'après hématies 334 » hémoglobine
Sang dans 1 kilogr. d'animal	77 c.c.	47,5 » hématies 42,8 » hémoglobine
Hématies } contenues dans cette quantité de sang.	346,5 milliards	313,5 milliards
Hémoglobine }	10,78 gr.	8,293 gr.

On voit nettement que la masse totale du sang est diminuée d'environ 1/3 ; la quantité absolue des hématies et de l'hémoglobine devient par là inférieure à la normale, malgré l'augmentation apparente de ces éléments qu'on aurait observé en faisant l'analyse d'une petite portion du sang.

Expérience III.

Chien de 8,500 kilogr.

L'animal a reçu l'avant-veille 0,009 gr. de phosphore par kilogr.

L'analyse du sang donne :

Hématies : 5.068.800 par mm. c.

Hémoglobine : 123,32 par 20 mm. c.

(Nombre relatif de l'hématimètre) donnant 17,26 gr. d'hémoglobine par 100 c.c. de sang.

On fait le lavage direct de l'organisme, sans saignée préalable; le liquide de ce lavage renferme 6700 c.c.

L'analyse du liquide donne le résultat suivant :

Hématies : 443.520 par mm. c.

Hémoglobine : 12,1 par 20 mm. c.

(Nombre relatif de l'hématimètre).

D'après ces chiffres le liquide est du sang dilué :

11.4 fois d'après le nombre d'hématies,

12,1 » » le dosage de l'hémoglobine.

Le volume total du sang serait donc de :

586 c.c. d'après les hématies,

553 c.c. » l'hémoglobine.

1 kilogr. d'animal renferme donc :

69 c.c. de sang d'après les hématies,

65 c.c. » » l'hémoglobine.

Cette quantité de sang contient :

345,74 milliards d'hématies,

11,219 gr. d'hémoglobine.

Comparons ces chiffres avec ceux qu'on aurait obtenus chez un chien normal du même poids :

	CHIEN NORMAL	CHIEN INTOXIQUÉ
Poids.	8,500 gr.	8,500 gr.
Volume total du sang.	654 c c.	586 c.c. d'après hématies 553 » » hémoglobine
Volume du sang dans 1 kilogr. d'animal .	77 c.c.	69 » » hématies 65 » » hémoglobine
Nombre d'hématies } dans ce volume de sang	346,5 milliards	345,74 milliards
Gr. d'hémoglobine } dans ce volume de sang	10,78 gr.	11,219 gr.

D'après ces chiffres ont voit que l'augmentation relative est de 1/9 environ pour les hématies et de 1/6 environ pour l'hémoglobine, en même temps que la masse du sang diminue de 1/8 environ. Les hématies et l'hémoglobine n'ont varié, d'une manière absolue, que dans une proportion très légère, rentrant dans les limites physiologiques.

Expérience IV.

Chien de 10 kilogr.

L'animal a reçu l'avant-veille 0,01 gr. de phosphore par kilogr.

L'examen du sang nous donne les résultats suivants :

Hématies : 5,596,800 par mm. c.

Hémoglobine : 97,68 pour 20 mm. c.

(Nombre relatif de l'hématimètre) donnant 13.775 gr. d'hémoglobine par 100 c.c. de sang.

On prend à l'animal par saignée 185 c.c. de sang, puis on lave l'organisme.

Le liquide de lavage mesure 6800 c.c.

Analysé, il donne :

Hématies : 305.800 par mm. c.

Hémoglobine : 5,3 pour 20 mm. c.

Ces chiffres montrent que le sang est dilué :

13 8 fois d'après les hématies,

18.4 » » l'hémoglobine.

Le liquide de lavage contiendrait donc

370 c.c. de sang d'après les hématies,

371 c.c. » » » l'hémoglobine.

Si nous ajoutons les 185 c.c. de sang pris par la saignée, nous trouvons un volume total de sang de

555 c.c. d'après les hématies
556 c.c. » l'hémoglobine.

1 kilogr. d'animal contiendrait d'après ces analyses

55,5 c.c. d'après les hématies,
55,6 c.c. » l'hémoglobine.

Cette quantité de sang renferme

307.824 milliards d'hématies,
7,57 gr. d'hémoglobines.

Comparons ces quantités avec celles que nous aurions trouvées chez un chien normal de même poids :

	CHIEN NORMAL	CHIEN INTOXIQUÉ
Poids.	10,000 gr.	10,000 gr.
Vol. de masse totale du sang	770 c.c.	585 c.c. d'après hématies 586 » » hémoglobine
Vol. du sang contenu dans 1 kil. d'animal	77 c.c.	58,5 » » hématies 58,6 » » hémoglobine
Nombre d'hématies } contenus dans ce volume	346,5 milliards	307,824 milliards
Gr. d'hémoglobine } contenus dans ce volume	10,78 gr.	7,57 gr.

Par la comparaison de ces chiffres, on peut voir, qu'à côté d'une augmentation relative des hématies (1/4 environ) et d'une quantité relative assez normale d'hémoglobine, la masse totale du sang est diminuée de 2/7 environ, la quantité totale d'hématies est diminué dans la proportion de 1/9 environ et celle de l'hémoglobine dans une proportion approximative de 1/3.

CONCLUSIONS.

De cette série d'expériences nous pouvons conclure :

1° La quantité d'hématies et d'hémoglobine contenue dans une quantité donnée de sang est augmentée par l'intoxication phosphorée.

2° Cette augmentation n'est que relative, attendu que la masse totale est diminuée, soit dans les proportions correspondantes, ce qui conserve au sang sa composition absolue, soit dans des proportions plus considérables, d'où il résulte que les éléments hématies et hémoglobine sont en réalité en plus faible quantité que dans le sang d'un animal normal.



3° L'hémoglobine peut être diminuée dans une proportion plus considérable que les hématies.

De ces faits, nous devons tirer cette conclusion : Pendant l'intoxication phosphorée, les hématies et l'hémoglobine sont détruites en plus grande quantité qu'à l'état normal, la fonction hématopoïétique restant intacte; ou bien, la destruction n'étant pas plus considérable qu'à l'état normal, la fonction hématopoïétique est altérée. Enfin, il est également possible qu'à côté d'une destruction plus considérable, il existe concurremment une diminution de l'activité des organes hématopoïétiques.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE MÉDECINE LÉGALE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÉGE.

II. — Recherches sur la pathogénie des lésions anatomiques dans l'intoxication phosphorée aiguë

PAR

LE Dr HENRI WELSCH.

Depuis que v. HAUFF (1) a constaté chez les individus empoisonnés par le phosphore, la dégénérescence graisseuse du foie et d'autres organes internes, cette altération a été retrouvée par la plupart des observateurs et son interprétation a fait l'objet des recherches des anatomo pathologistes aussi bien que des physiologistes.

Les premiers, interprétant le phénomène de la même façon que ROKITANSHY et VIRCHOW, — dégénérescence ordinaire, — étaient tout disposés à admettre qu'il s'agissait d'une véritable dégénérescence, c'est-à-dire d'une transformation sur place de l'albumine en graisse.

Les idées régnantes en physiologie à cette époque étaient d'ailleurs favorables à cette manière de voir; personne après les travaux de l'école de VOIT et de PETENKOFER ne mettait en doute la possibilité pour l'albumine de se transformer en graisse.

Or, tous les auteurs qui avaient soumis à une étude sérieuse des hommes ou des animaux empoisonnés par le phosphore, tous, disons-nous à l'exception de FALCK (2) avaient constaté une destruction considérable des matériaux azotés. Il est facile d'éliminer d'emblée les expériences de

(1) VON HAUFF : *Tötliche Vergiftung durch Posphorpaste.* Würtemb. Med.-Corresp.-Bl., 1860, No 34.

(2) FALCK : *Der inanitielle Stoffwechsel.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. VII, S. 402.



FALCK, qui, bien que soigneusement conduites, ont eu le tort de porter sur un nombre d'heures trop restreint, les premières qui suivent l'administration du poison, alors que celui-ci a pu à peine être résorbé et commencer à exercer son action sur les cellules.

Mais tous les autres observateurs et, le premier, STORCH, en 1865 (cité par FALCK), puis plus tard BAUER (1), CASENEUVE (2), FRÄNKEL et RÖHMANN (3), THIBAUT (4), ENGELIEN (5), KAST (6) et plusieurs autres encore, ont admis, soit de leurs expériences sur les animaux, soit de leurs recherches cliniques, que les matériaux azotés sont éliminés par les urines en proportion bien plus considérable qu'à l'état normal. Toute la question qui peut diviser ces observateurs est celle de savoir si ces matériaux sont représentés par l'urée — STORCH, BAUER et autres, — ou par de l'ammoniaque, comme le veulent SCHULTZEN et RIESS (7).

L'idée de rendre cette énorme destruction d'albumine responsable de la dégénérescence graisseuse des organes, devait en quelque sorte s'imposer tout d'abord. Elle reçut une confirmation que nous qualifierons volontiers d'éclatante, dans les recherches que fit, sur les échanges nutritifs dans le phosphorisme aigu, Jos. BAUER, un élève de l'école de Munich.

BAUER ne se borne pas à constater l'augmentation de l'urée excrétée. Utilisant l'appareil de PETENKOFER pour l'étude des échanges gazeux, il constata que, chez les animaux empoisonnés par le phosphore, la production d'acide carbonique et l'absorption d'oxygène sont diminuées dans des proportions variant entre 45 et 47 %. Cette diminution des combustions, coïncidant avec une augmentation de l'excrétion azotée, explique, pour BAUER, la dégénérescence graisseuse. Un apport insuffisant d'oxygène brûle incomplètement l'albumine, en forme deux parts : l'une, représentée principalement par l'urée, est diffusible et passe dans les urines ; l'autre représentée par la graisse, reste fixée dans les tissus.

---

(1) BAUER : *Der Stoffumsatz bei der Ph.-Vergiftung.* Zeitsch. f. Biol., Bd. VII, s. 63.

(2) CASENEUVE : *Influence du Ph. sur l'excrétion urinaire.* Gaz. méd., Paris, 1879, p. 67.

(3) FRÄNKEL und RÖHMANN : *Ph.-Vergiftung bei Hühnern.* Ztschr. f. Physiol. Chemie, Bd. IV, S. 439.

(4) THIBAUT : *Des variations de l'urée par l'empoisonnement par le phosphore.* C. R. Acad. des Sciences, T. 90, 1880, p. 1173.

(5) ENGELIEN : *Ueber das Verhalten der Ammoniakausscheidung bei Ph.-Vergiftung.* Inaug. Dissert. Königsberg, 1887.

(6) KAST : Cité par ROSENFELD.

(7) SCHULTZEN und RIESS : *Ueber akute Ph.-Vergiftung und akute Leberatrophie.* Charité-Annalen, Bd. 15, s. 1.



Cette interprétation de BAUER fut admise et étendue par FRÄNKEL. Pour lui, le fait dominant dans l'empoisonnement par le phosphore consiste dans la nécrobiose des tissus. Cette nécrobiose ne se traduit pas seulement dans les tissus parenchymateux; elle existe aussi dans les éléments figurés du sang; il en résulte tout d'abord une augmentation de la destruction des matériaux albuminoïdes; ensuite une fixation, dans les cellules, en lieu et place de l'albumine détruite, d'une partie des déchets de cette destruction : de la graisse.

Il est bon d'ajouter, avant d'en venir aux objections que fit, à ces théories, l'école de PFLÜGER, que les résultats obtenus par BAUER dans l'étude des combustions respiratoires ne furent pas confirmées par d'autres.

C'est ainsi que LO MONACO (1) trouve que les échanges gazeux ne sont pas modifiés chez les souris. ATHANASIU (2) ne trouve, chez les grenouilles, que des modifications peu importantes, tantôt dans le sens d'une augmentation des échanges, tantôt, mais plus rarement, dans le sens d'une diminution.

Pour peu que l'on pût attribuer de valeur à ces résultats, obtenus chez de petits animaux, il semblait donc qu'une des raisons, au moins, qui tend à faire admettre la création de graisse aux dépens de l'albumine, était moins fondée que ne l'admettait BAUER.

Mais la théorie de BAUER trouva en LEBEDEFF un adversaire redoutable (3).

Les objections de LEBEDEFF sont les suivantes :

1° En calculant, pour un chien en expérience, d'après l'azote excrété, la quantité de graisse qui avait dû se former aux dépens de l'albumine détruite, il constate que le foie aurait dû en contenir 1 1/2 gr., le cœur et les reins 1 gr., les autres organes 1/2 gr., les muscles 3 gr. Or, on en trouvait 67 gr. dans le foie et 440 gr. dans les muscles.

2° Inversement, chez une jeune fille, empoisonnée par le phosphore, LEBEDEFF calcule la quantité d'albumine qui aurait dû se détruire pour fournir la graisse des organes dégénérés : elle aurait dû, chaque jour, éliminer au moins 400 gr. d'urée.

3° Mais l'argument principal de LEBEDEFF est tiré des chiens qu'il

(1) LO MONACO : *La scambio gazoso respir. sull' avvelenamento per fosforo.* Bollet. ann. di Roma, 1893, 19, fasc. 2.

(2) ATHANASIU : *Die Erzeugung von Fett im tierischem Körper unter dem Einfluss von Ph.* Pflügers Arch. 74, 511, 1899.

(3) LEBEDEFF : *Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten Fettbildung.* Pflügers Arch., 1883, S. 11.

empoisonne après les avoir dégraissés, puis rengraissés avec de l'huile de lin. Dans ce cas, LEBEDEFF retrouva, dans le foie, de la graisse dont les 3/5 étaient constitués par de l'huile de lin.

Ce dernier résultat ne pouvait s'interpréter, selon lui, qu'en admettant un transport de la graisse du panicule adipeux dans le foie.

Cependant LEO(1), STOLNIKOW(2), POLIMANTI(3), expérimentant, dans des conditions assez peu rigoureuses sur les grenouilles, trouvèrent une augmentation de la graisse totale chez les animaux intoxiqués.

Toutefois, SCHMITT opérant chez les pigeons(4), ATHANASIU (l. c.) et TAYLOR(5) chez les grenouilles, constatèrent que le phosphorisme aigu diminue natablement la quantité de graisse totale.

Enfin KRAUS et SOMMER(6), opérant chez des souris qu'ils nourissaient avec du lard et du pain, constatèrent chez les animaux intoxiqués, une diminution totale de la graisse et une augmentation de la graisse du foie. C'était là une preuve de plus en faveur de la théorie du transport avancée par LEBEDEFF.

Plus récemment, ROSENFELD(7) répéta les expériences de LEBEDEFF en se plaçant dans des conditions plus rigoureuses encore et arriva aux mêmes résultats que lui. Il commence par « dégraisser » les chiens en les soumettant au jeûne, de façon à faire disparaître le plus complètement possible la « graisse de dépôt ». Il les engraisse ensuite en leur faisant absorber de la graisse de mouton ou de l'huile de palme.

Dans une période ultérieure, on soumet encore les chiens au jeûne, de façon à dégraisser le foie de la graisse étrangère qui s'y trouve accumulée.

Alors seulement on procède à l'intoxication phosphorée. Dans ces

---

(1) LEO : *Fettbildung und Fetttransport bei Ph.-Intoxication.* Zeitschr. p. c., 1884, IX, p. 469.

(2) STOLNIKOW : *Vorgänge in den Leberzellen insbesondere bei Ph -Vergift.* Arch. f. Anat. und Physiol. Phys. Abteil, Suppl. 1—27, 1887.

(3) POLIMANTI : *Ueber die Bildung von Fett im Organismus nach Ph.-Vergift.* Arch. f. die gesammte Phys., 70, 1898.

(4) SCHMITT : *Ueber den Fettgehalt der Tiere nach Ph.-Vergift.* Inaug. Dissert., 1885.

(5) TAYLOR : *The origin of fat from protein in the so called fatti metamorphosis of Phos. poisoning.* Journ. of exp. med., 4, p. 399, 1899.

(6) KRAUS und SOMMER : *Fettwanderung.* Beitr. z. ch. Physiol., II, p. 86.

(7) ROSENFELD : *Fettbildung*, Ergebnisse der Physiol. I Jahrgang, 1 Abteilung, 1902; *Zu den Grundlagen der Entfettungskuren.* Berliner klin. Wochenschrift, 1899, No 30; *Gibt es eine fettige Degeneration?* Verhandl. des Kongress f. inn. Med., 1897, 427; *Die Herkunft des Fettes.* Allg. med. Zentr. Zeit., 1897, No 60; *Zur Lehre von der Fettwand.* Allg. med. Zentr. Zeit., 1900, No 89.

conditions, l'analyse du foie permet de retrouver la graisse étrangère, alors qu'un chien témoin, non intoxiqué, ne contient que des proportions insignifiantes de graisse : 7,9 % au lieu de 41,4 %.

SCHWALBE(1) est arrivé à des résultats analogues en « rengraissant » ses chiens avec de l'iodipine, graisse facilement caractérisable.

Mais le mérite des recherches de ROSENFELD ne se borne pas à la confirmation des expériences et des idées de LEBEDEFF. Dans une autre série, il a démontré que, si l'animal intoxiqué — chien ou poulet — se trouve préalablement en état d'inanition assez prononcé, — fettarm, — la quantité de graisse contenu dans le foie est inférieure, en totalité et en pourcentage, à celle que l'on trouve dans le foie normal d'un animal non-intoxiqué.

FIBIGER(2) a fait des constatations analogues : ni chimiquement, ni microscopiquement, on ne parvient à décéler la « dégénérescence graisseuse » dans le foie de ces animaux.

LEISERING(3), chez les chiens et LEBEDEFF, chez l'homme, avaient observé la même absence de dégénérescence graisseuse en cas de jeune préalable.

Il résulte donc de ces diverses recherches que, dans ce qu'on appelle la dégénérescence graisseuse du foie chez les animaux intoxiqués par le phosphore, la majeure partie, sinon la totalité de la graisse trouvée dans l'organe proviendrait d'un transport de graisse provenant d'autres régions du corps et spécialement du panicule adipeux.

Pourquoi et comment ce transport est-il rendu possible ?

On sait, qu'à l'état normal, les cellules du foie peuvent *s'infiltrer* de graisse, provenant par exemple de l'alimentation. Mais ce qui est étonnant, c'est que, chez des hommes et des animaux que l'intoxication même place forcément dans un état voisin de l'inanition, chez lesquels, par conséquent, on devrait s'attendre à trouver de la graisse, tout au plus dans le panicule adipeux, la graisse émigre dans le foie.

Différentes théories ont été imaginées pour expliquer ce fait.

La première est celle de LUBARSCH(4). Il pense que les cellules du foie

(1) SCHWALBE : *Ueber Fettwand. bei Ph. Vergift.* Verhandl. d. deutsch. Path. Gesellschaft, 1904.

(2) FIBIGER : *Ueber die Entwicklung der fettigen Degeneration.* Nordiskt Medicinskt Arkiv, 1901.

(3) LEISERING : *Ph.-Vergift. bei Hühnern.* Arch. f. path. Anat., 30, 1864.

(4) LUBARSCH : *Fettdegeneration und Fettinfiltration* Ergebnisse der allg. Pathol. von Lubarsch und Ostertag, III, 1896.



exercent sur la graisse une certaine action précipitante. ROSENFELD (1), pour vérifier le bien fondé de cette hypothèse a institué une expérience qui ne semble guère probante. Il a utilisé l'action qu'exerce sur le foie d'un animal à jeûn, la phloridzine, action très semblable à celle du phosphore, en ce sens que, dans les deux cas, on constate une dégénérescence graisseuse du foie.

Si, dit ROSENFELD, les cellules du foie stéatosé ont une certaine action chimiotactique sur la graisse, il est probable que cette action appartient à la substance cellulaire elle-même, abstraction faite de la structure Si donc, j'injecte de cette substance, ainsi modifiée chez un chien normal, à jeûn depuis plusieurs jours, je dois retrouver chez cet animal, une accumulation de graisse dans le foie. Or, il n'en est rien. ROSENFELD concède, d'ailleurs, que cet échec ne prouve pas que la théorie ne vaut rien.

Une autre interprétation des faits a été suggérée par ROSENFELD lui-même.

Quand, dit-il, un agent nocif exerce son influence sur une cellule, certaines molécules du corps cellulaire, de son albumine, sont rendues inactives. Pour continuer à exercer son activité, la cellule fait appel à l'oxydation de tous les hydrates de carbone dont elle dispose. Aussi voit-on le foie d'un animal intoxiqué par le phosphore, épuiser sa réserve de glycogène. Le glycogène étant épuisé, les cellules du foie doivent faire appel à l'albumine; aussi voit on augmenter la teneur en albumine du foie « phosphoré ». Si cette albumine de réserve n'existe pas ou est insuffisante, le foie s'adresse à une autre réserve encore, à la graisse.

La soi-disant dégénérescence graisseuse serait donc un indice de la lutte que le foie entreprend pour maintenir l'intégrité de ses fonctions. Ce serait donc plutôt, pour nous servir de l'expression de ROSENFELD lui-même, une « régénérescence graisseuse » qu'une dégénérescence.

De toutes ces recherches, il semble donc résulter que la majeure partie de la graisse du foie dégénéré tout au moins, n'est pas créée sur place, mais provient d'une véritable infiltration dont le mécanisme intime est encore sujet à discussion.

Cependant il pourrait être prématuré d'attribuer à ces résultats une importance trop absolue et d'affirmer, par exemple, que toute la graisse qui se trouve dans le foie est de la graisse importée Ce qui, à cet égard,

---

(1) ROSENFELD : *Die Fettleber im Phloridzin-Diabetes*. Zeitschr. f. klin. Med., 28, III. und IV., p. 256.



doit inspirer une grande réserve, ce sont les résultats acquis depuis une vingtaine d'années par les auteurs qui ont observé les modifications anatomiques et chimiques se produisant dans les organes conservés aseptiquement à la température de l'étuve. Le premier auteur qui se soit occupé de cette question, en s'entourant de précautions suffisantes est, à notre connaissance, HAUSER (1).

Mais nous devons ajouter que les processus qu'il décrit ont été indiqués longtemps avant lui par TAMASSIA (2); le seul reproche qu'on puisse faire à ce dernier est de ne pas s'être entouré des précautions d'asepsie que HAUSER a prises. Nous ajoutons, d'ailleurs, que TAMISSIA se plaçait au point de vue de la pratique médico-légale et que, sous ce rapport, ses observations sont très instructives. Toujours est-il que HAUSER et après lui KRAUS (3) ont, sur des organes conservés aseptiquement, à la température de l'étuve, constaté l'apparition rapide de modifications semblables à celles que l'on observe dans la tuméfaction trouble, tout d'abord, dans la dégénérescence graisseuse ensuite.

Les phénomènes chimiques qui se passent dans ces conditions commencent à être bien connus depuis les travaux de SALKOWSKI (4), et pour ce qui concerne plus spécialement le foie et l'intoxication phosphorée, depuis les travaux de JACOBY (5).

Un organe extrait du corps après la mort et conservé dans des conditions convenables d'asepsie, est soumis à l'action de ferments qui préexistaient chez lui pendant la vie, mais dont les produits de l'activité étaient éliminés continuellement par la circulation, remplaçant aussi, à mesure de leur destruction, les substances que modifient ces ferments. Ces phénomènes ont été caractérisés sous le nom d'autodigestion ou d'autolyse.

Il n'entre pas dans le caractère de ce travail de les décrire minutieusement au point de vue chimique, il est bon de savoir que dans les organes, paraissant contenir une aussi grande quantité de graisse, la proportion de

---

(1) HAUSER : Arch. f. exp. Path., XX, 1886.

(2) TAMASSIA : *Morfologia di tessuti in putrefazione.* Rivisia sperim. di med. legale, 1875.

(3) KRAUS : *Ueber die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen*, Arch. f. exp. Path., XXII, 1887.

(4) SALKOWSKI : *Ueber fermentative Prozesse in den Geweben.* Arch. f. Anat. und Phys. 1890, S. 555.

(5) JACOBY : *Ueber die Beziehung der Leber- und Blut-Veränderungen bei Ph.-Vergiftung zur Autolyse.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1900, Bd. XXX.

cette substance n'a pas augmenté. D'après les recherches de F. MÜLLER (1), de BOSSART (2), et d'autres, la graisse devenue ainsi apparente, se serait formée aux dépens de la lécithine (ou plutôt des lécithines) préexistant dans les cellules. WALDVOGEL (3) aurait démontré aussi que dans les organes autolysés la lécithine diminue.

Enfin, MEYER (4), opérant sur du pus recueilli aseptiquement, constate également que la lécithine diminue parfois dans des proportions considérables (de 30 °/₀ à 7 °/₀), tandis que les graisses non phosphorées augmentent dans des proportions correspondantes.

Or, JACOBY, étudiant ce qui se passe dans le foie d'un animal empoisonné par le phosphore, constate que l'autolyse atteint ici (après la mort) un degré bien plus considérable que chez l'animal normal. Le procédé qu'il emploie pour se rendre compte de l'intensité du processus, consiste à distiller les tissus avant et après l'autolyse, de manière à en extraire tout l'azote ammonical. Les résultats qu'il obtient sont tout à fait en faveur d'une autolyse se produisant pendant la vie, et JACOBY est bien près d'affirmer que l'essentiel des modifications hépatiques dans le phosphorisme aigu consiste dans une augmentation des ferments intracellulaires du foie.

Il serait évidemment fort simple d'imaginer que la cellule hépatique, en partie détruite par les ferments autolytiques, fait en quelque sorte appel à de la graisse venant de l'extérieur, comme élément de remplissage. Mais on est en droit de se demander si la présence de ferments autolytiques constitue bien le phénomène pathologique essentiel initial de cette intoxication.

Sous ce rapport, la plupart des auteurs modernes sont d'accord pour refuser d'admettre une interprétation aussi exclusive. Ils veulent bien accepter une augmentation de l'autolyse dans le foie des animaux intoxiqués, mais la lésion, le phénomène primitif, consiste pour eux dans la mort ou la diminution de résistance de la cellule hépatique.

---

(1) MÜLLER F. : *Ueber die chemischen Vorgänge bei der Lösung der Pneumonie.* Verhandl. der naturforschenden Gesellschaft z. Basel, 1901, Bd. XIII. ; Id. *Ueber die Bedeutung der Selbstverdauung bei einigen krankhaften Zuständen,* Verhandl. des Kong. f. inn. Med., 1902, S. 192.

(2) BOSSART : *Zur Chemie der Verfettung in krankhaften Neubildungen und in tuberkulösen Geweben.* Dissert., Basel, 1902, Aarau.

(3) WALDVOGEL : *Ph.-Vergiftung und Autolyse,* Deutsch. Arch. f. klin. Med., 82, p. 437.

(4) MEYER : *Ueber die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus,* Arch. f. exp. Pathol. und Pharm., 14, 1881.



Toujours est il que, si l'on admet, et cela est surabondamment prouvé, l'existence d'une autolyse intense dans le foie des animaux phosphorisés, si l'on prouve que l'autolyse d'un foie normal après la mort donne naissance à des images microscopiques jusqu'à un certain point superposables à celles que donne la dégénérescence graisseuse, on voit qu'il ne faut admettre que comme partiellement responsable de la stéatose phosphorée l'infiltration, l'émigration de graisse dans le foie.

Si nous essayons de résumer maintenant l'ensemble des connaissances que nous avons du mécanisme de la stéatose du foie dans l'intoxication phosphorée aiguë, nous pouvons considérer les points suivants comme définitivement acquis :

1° Dans le phosphorisme aigu, la destruction des matières azotées est augmentée dans des proportions considérables; mais cette destruction ne suffit pas à expliquer la quantité de graisse accumulée dans certains organes (Lebedeff contra Bauer).

2° Pour les mêmes raisons on ne peut admettre que la diminution des échanges respiratoires, la combustion — ou la transformation — incomplète de la molécule d'albumine suffise à expliquer cette quantité de graisse (contra Bauer).

3° La plus grande partie de la graisse trouvée dans le foie peut être considérée comme de la graisse importée des dépôts que l'organisme possède en d'autres points (Lebedeff, Rosenfeld, Schwalbe).

4° Dans le foie intoxiqué, déjà pendant la vie, s'exécutent des phénomènes de désintégration moléculaire — autolyse — infinément plus intenses que dans le foie normal (Jacoby).

Il est possible qu'une partie du tableau microscopique de la stéatose du foie soit due à ces phénomènes d'autolyse — par analogie avec ce qui se passe dans l'autolyse du foie normal —.

Mais si ces résultats sont bien acquis, on peut se demander s'ils sont exclusifs d'autres processus que ceux que l'on invoque actuellement.

C'est ce qui nous a engagé à entreprendre le présent travail.

A l'origine nous nous étions demandé si, malgré les faits incontestables avancés par Lebedeff, Rosenfeld et autres, il n'y avait pas place pour un supplément d'interprétation de la stéatose phosphorée du foie, si la théorie de Bauer, — combustion incomplète de l'albumine, — devait être tout à fait rejetée.

C'est dans ce but que nous avons étudié les modifications des échanges nutritifs, espérant trouver dans la comparaison des échanges gazeux et des excréta liquides et solides, une raison pour admettre ou pour refuser définitivement la théorie de Bauer.



Cette étude, entre autres résultats, ayant abouti à confirmer la diminution des échanges respiratoires, nous avons eu à chercher comment, alors que le sang, d'après TAUSSIG et v. JACKSCH, entre autres, contient plus de globules rouges chez l'animal intoxiqué que chez l'animal normal, on pouvait concilier deux faits qui, jusqu'à un certain point, semblent assez contradictoires.

Une autre partie de notre travail a été consacré à l'étude du mécanisme de l'autolyse.

Deux faits nous semblaient obscurs dans les constatations de JACOBY.

Tout d'abord, la lésion primitive, le phénomène initial de la dégénérescence graisseuse du foie, est-il constitué par l'apparition dans le foie, d'une plus grande quantité de ferment que, pour simplifier les choses, nous désignerons provisoirement sous le nom générique de ferment autolytique?

Ou bien, au contraire, ne doit-on pas admettre que le phosphore, comme tel ou sous forme d'un dérivé encore inconnu, tue d'abord la cellule du foie ou trouble sa fonction, la rendant ainsi plus accessible à l'action du ferment; et dans ces conditions, est-il nécessaire d'admettre que la quantité de ferment autolytique intrahépatique soit augmentée? Ne suffit-il pas d'admettre que la cellule du foie moins résistante ou morte, est plus facilement attaquée par les ferments autolytiques et fournit plus de moléculs de désintégration que la cellule normale?

Enfin, le fait de l'autolyse intra-vitam étant actuellement hors de conteste, s'il est prouvé qu'elle tient à la présence d'une plus grande quantité de ferment autolytique dans le foie, comment interpréter la précence de cette plus grande quantité de ferment?

L'étude de cette question nous a forcément conduit à rechercher l'origine du ferment que l'on trouve normalement dans le foie après la mort. Nous avons dû nous demander si ce ferment n'existait déjà pas pendant la vie et, dans cette éventualité, chercher par quel mécanisme le foie peut se défendre contre l'action de ce ferment.

I. Modifications de la nutrition chez les animaux phosphorisés.

§ 1. ÉCHANGES NUTRITIFS.

Les recherches qui ont été faites jusqu'à ce jour pour déterminer les modifications apportées dans l'élimination des excréta ont montré, pour la plupart, une augmentation assez considérable de l'élimination de l'azote urinaire.

Les analyses d'urée ont donné des résultats moins concordants : le plus grand nombre admettent une augmentation de l'élimination, d'autres une diminution, d'autres enfin n'observent aucune modification.

On admet généralement que les phosphates sont éliminés en plus grande quantité.

Nous avons repris cette étude en essayant de déterminer quelles pourraient être les variations des rapports existant entre les quantités éliminées de ces divers éléments.

L'étude que nous avons faite des modifications de la nutrition a été exécutée sur des chiens mis en équilibre nutritif pendant un nombre suffisant de jours. Leur alimentation consistait en pain et en lait, en quantités appropriées. Les urines et les fèces étaient recueillies chaque jour au matin; les animaux étaient conservés dans des cages spéciales destinées à recueillir la totalité des excrétions.

L'analyse des urines portait sur la quantité, la densité, la réaction; on y dosait les chlorures, les phosphates, les sulfates, l'urée, l'azote total. Dans quelques cas nous avons étudié les modifications de point de congélation.

Le dosage des chlorures se faisait à l'aide d'une solution titrée de nitrate d'argent; l'indicateur employé était le chromate de potasse (MOHR).

Les phosphates étaient dosés par la solution de nitrate d'urane; la limite de réaction était donnée par le ferrocyanure de potasse, — par le procédé de la touche —.

Le dosage de sulfates a été fait par le procédé de SALKOWSKY :

On acidule 50 c.c. d'urine avec de l'acide chlorhydrique; on chauffe jusqu'à l'ébullition on ajoute une quantité suffisante de chlorure de baryum, et on laisse reposer 24 heures. On filtre ensuite sur un filtre taré, et après lavage suffisant à l'eau bouillante et à l'alcool du précipité obtenu, on calcine et on pèse.

Cette méthode de dosage est très exacte, mais elle a le tort d'être très longue. En effet, le lavage des filtres destinés à éliminer les chlorures, pour ne laisser sur le filtre que les sulfates qui doivent être pesés, exige un assez grand nombre de jours. Cette longue persistance des chlorures dans la masse du précipité est probablement due à l'emprisonnement des molécules chlorurées dans les cristaux de sulfate de baryum. D'autre part, les dosages de sulfates ne peuvent guère nous donner de renseignements, car le soufre ayant de même que l'azote la molécule albumineuse pour origine, il s'ensuit que les sulfates éliminés doivent rester continuellement



proportionnels à l'azote que l'on retrouve dans l'urine. Le fait a d'ailleurs été démontré expérimentalement (1).

Après nous en être persuadé par plusieurs séries de dosages, nous avons abandonné la recherche des sulfates comme ne devant pas nous donner de renseignements utiles.

Voici à titre d'exemple, les quantités de sulfates et d'azote totale que nous avons trouvées dans une de nos analyses :

	N en gr.	SULFATES	RAPPORTS	RAPPORT MOYEN
Avant l'intoxication	4,280.17	2,294	1.86	1.855
	3,505.49	1,895	1.85	
Pendant l'intoxication	5,279.05	3,073	1.68	1.850
	5,845.93	2,892	2.02	

L'azote total est dosé par le procédé de KJELDALH, le sulfate ammonique, produit par la combinaison de l'azote avec l'acide sulfurique, est décomposé par l'hypobromite de soude dans l'appareil de DUPRÉ (2).

L'urée et l'ammoniaque sont également dosées par l'hypobromite de soude, après précipitation de tous les autres corps azotés par l'acide phosphotungstique.

Nous avons essayé de doser l'acide urique par le procédé LUDWIG SALKOWSKI, mais les faibles quantités d'urine sur lesquelles nous devions opérer, ne nous ont pas permis d'arriver à des résultats satisfaisants.

Les animaux en expérience ont été, sauf une exception, régulièrement mis à jeûn pendant leur intoxication. Ils ne nous ont donné aucune fois des matières fécales pendant leur inanition.

Voici la méthode généralement suivie dans nos expériences :

L'animal est étudié quelques jours en équilibre nutritif ; il est ensuite mis à jeûn pendant deux jours dans certaines expériences ; l'animal est enfin intoxiqué et continue à rester à jeûn.

L'inanition systématique à laquelle nous soumettons nos chiens, est nécessitée d'abord par l'irrégularité avec laquelle les chiens prennent leur ration pendant leur intoxication, de sorte que, dans l'interprétation des chiffres, il intervient un facteur très variable dont la valeur est difficilement appréciée ; en outre, il leur arrive très fréquemment de vomir les aliments avalés, et ceux-ci se mélangeant à l'urine, rendent l'analyse impossible.

(1) VOIRIN : *Variation physiol. et pathol. du souffre urinaire.* Thèse de Nancy, 1894.

(2) HENRIJEAN et CORIN : Arch. de Pharmacod., 1899.



Enfin, les conditions de nutrition ayant été constamment les mêmes chez tous nos chiens par suite de l'adoption de ce système, il en résulte que la comparaison des différents bilans devient plus rapide et plus nette.

Les chiens expérimentés étaient pour la plupart intoxiqués à l'aide d'une solution de phosphore blanc dans l'huile de vaseline. Celle-ci contient à saturation 1/80 de phosphore. L'huile de vaseline est un meilleur excipient que les huiles ordinaires pour produire une intoxication chronique. En effet, tandis qu'avec les solutions de phosphore dans cet hydrocarbure nous avons eu très rarement des intoxications suraigües, déterminant la mort en un jour ou même en quelques heures, en employant les huiles ordinaires comme dissolvants, cet accident nous est arrivé fréquemment, alors que des doses semblables de phosphore étaient injectées.

L'alimentation de nos animaux consistait en pain et en lait pendant la période d'équilibre. Nous avons cherché la teneur en graisse, sucre, azote, hydrates de carbone NaCl, P_2O_5 de ces aliments. Les résultats obtenus dans une série d'analyses sont assez variables pour certains éléments.

Voici la composition minimale et maximale de ces aliments :

LAIT		PAIN	
Graisse .	30 à 35 %	N	1,268 gr. à 1,381 gr. %
Sucre. .	5,11 gr. à 5,40 gr. %	Hydrates de C.	39 gr. à 42 gr. %
N . . .	0,236 gr. à 0,502 gr. %	NaCl . . .	0,156 gr. à 0,239 gr. %
NaCl . .	0,036 gr. à 0,072 gr. %	P_2O_5 . . .	0,05 gr.
P_2O_5 . .	0,11 gr. à 0,24 gr. %		

Voici les protocoles de quelques expériences ; les résultats obtenus ont été réduits au kilogramme d'animal.

Les résultats sont données en grammes, sauf pour l'azote total et l'urée, qui sont évalués en c.c. d'azote ; la comparaison entre ces deux résultats est ainsi facilitée.

Nous avons représenté graphiquement ces résultats, et, comme il se présente souvent de grandes variations d'un jour à l'autre, par suite de la variabilité de la quantité d'urine émise, — parfois même elle est nulle, — nous avons représenté dans quelques cas la moyenne de deux en deux jours.

Nous donnerons d'abord l'analyse pour un chien normal, afin de fixer la valeur des diverses éliminations et l'exactitude de nos procédés.

Expérience I.

Chien de 6,700 kilogr. au début.

En équilibre nutritif du 27 mars au 2 avril.

Mis à jeûn le 3 avril.
Ration rendue le 5 et le 6 avril.

DATES	POIDS de l'animal	Volume de l'urine	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel	Phosphates	OBSERVATIONS
Mars 27	6,700 kgr.	345	228,2	157,3	70,9	0,04639	En équilibre.
» 28	—	350	195	148	47	0,0209	»
» 29	6,770 kgr.	400	243,3	177,2	66,1	0,0233	»
» 30	—	410	240,2	179,3	60,9	0,0291	»
» 31	—	330	209,8	162,5	47,3	0,0292	»
Avril 1	—	368	226,8	196,5	30,3	0,0296	»
» 2	6,800 kgr.	400	231	170,9	30,1	0 0388	»
» 3	—	430	209,9	170,6	39,3	0,0414	»
» 4	—	130	111,5	70,9	40,6	0,0172	Le chien est à jeûn.
» 5	6,750 kgr.	200	90	60,3	29,7	0,0111	»
» 6	—	250	147	103	44	0,0533	Le chien a reçu sa ration.
» 7	6,770 kgr.	505	254,5	167	87,5	0,0256	»

N. B. — Les quantités sont rapportées au kilogramme d'animal.

Expérience II.

Chien de 5,730 kilogr. au début.

Du 9 au 18 mai : équilibre nutritif.

Le 14 mai, au matin, injection de 1,2 centrigr. de phosphore par kilogr. Le chien pèse 5490 kilogr.

Le 19 mai : l'animal est trouvé mort.

Dates	Poids du chien	Volume de l'urine	N total en c.c.	Urée en c.c.	N différentiel en c.c.	Chlorures	Phosphates
Mai 9	5,370 kgr.	383	258,2	115,45	132,75	0,4637	0,1201
» 10	—	360	253	192,17	60,83	0,6519	0,0663
» 11	5,430 kgr.	362	290,9	188,5	102,4	0,5368	0,1046
» 12	—	457	341,7	308	33,7	0,4465	0,0363
» 13	—	352	249,8	222,02	27,78	0,3876	0,0316
» 14	5,490 kgr.	470	265,4	220,8	44,6	0,4281	0,04023
» 15	5,500 kgr.	375	358,6	255	103,6	0,6681	0,0409
» 16	—	330	410,5	202,8	207,7	0,6422	0,0306
» 17	—	327	400,4	187 2	213,2	0,1929	0,0434
» 18	5,500 kgr.	400	450,4	350	100,4	0,5164	0,0458

N. B. — Les résultats sont rapportés au kilogramme d'animal.

Ces résultats peuvent se résumer en prenant la moyenne quotidienne des éliminations avant et après l'intoxication ; nous cherchons en même

temps quel rapport existe entre les quantités éliminées avant et les quantités éliminées pendant l'intoxication.

Dates	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel en c.c.	Phosphates	RAPPORT	
					Urée / N total	P_2O_5 / N alloxurique
Du 9 au 14	276,5	207,84	68,66	0,0669	0,752	0,97
Du 15 au 18	404,975	248,75	156,225	0,0402	0,625	0,25
Rapport .	1,5	1,2	2,26	0,6		

L'examen de ce résumé nous montre une augmentation de l'élimination de l'azote total et de l'azote uréique.

Dans cette expérience, la quantité d'urée éliminée est proportionnellement plus faible que la quantité d'azote totale. Les phosphates ont été éliminés en quantité moins considérable pendant l'intoxication.

C'est d'ailleurs la seule expérience dans laquelle nous ayons constaté ce fait.

Expérience III.

Chien de 7,550 kilogr. au début.

Du 26 mai au 2 juin, équilibre nutritif; la ration se compose de 100 gr. de pain, 250 gr. de lait, 200 gr. d'eau.

Le 2 juin, au soir, injection de 0,015 gr. par kilogr. et mis à jeûn, dès le 3 juin jusqu'à la fin, à l'exception du 6 juin, où l'animal reçoit une ration.

Le 9 juin, mort de l'animal.

Dates	Poids de l'animal	Volume de l'urine	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	Chlorures	Phosphates	OBSERVATIONS
Mai 26	7,550 kgr.	158	148,2	115,2	0,2435	0.0249	Équilibre nutritif.
» 27	—	305	200,9	129,1	0,3120	0,03587	» »
» 28	—	370	201,7	131,8	0,3807	0,0224	» »
» 29	7,600 kgr.	338	227,9	164,1	0,3913	0,02046	» »
» 30	—	378	241,02	178,85	0,3203	0,02636	» »
» 31	—	357	199,96	138,29	0,3570	0,04415	» »
Juin 1	—	305	219,1	162,27	0,2730	0,02528	» »
» 2	7,580 kgr.	450	191,1	136,5	0,4570	0,03470	Intoxication et jeûn.
» 3	—	?	?	?	?	?	Vomissements dans l'urine.
» 4	—	122	?	173,07	0,0468	0,05398	Jeûn.
» 5	7,100 kgr.	800	1112,5	850,3	0,2000	0,08677	»
» 6	—	215	346,4	306,3	0,04426	0,07684	On donne une ration.
» 7	—	485	567	464,2	0,07461	0,05370	Jeûn.
» 8	6,200 kgr.	515	456,8	335	0,05814	0,03140	»
» 9	—	497	296,8	216,5	0,03847	0,02690	»

N. B. — Les résultats sont rapportés au kilogramme d'animal.

Les résultats présentant d'assez fortes oscillations par suite de la variation de la quantité d'urine éliminée par jour, le tableau graphique de ce bilan a été dressé en prenant la moyenne de deux en deux jours.

Dates	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	Chlorures	Phosphates	N différentiel en c.c.
26—27	174,6	122,1	0,2775	0,0304	52,50
28—29	214,8	147,9	0,3860	0,0214	66,90
30—31	220,5	158,6	0,3386	0,0353	61,90
1—2	205,1	149,4	0,3500	0,0299	55,70
3—4	?	173,07	0,0468	0,0539	?
5—6	729 5	578,3	0,12213	0,0818	151,2
7—8	511,9	399,6	0,06637	0,0426	112,3
9	269,8	216,5	0,03847	0,0269	53,3

Les réultats obtenus peuvent se résumer en prenant les moyennes par jour et par kilogr. avant et après l'intoxication, et en déterminant le rapport existant entre les quantités éliminées avant et les quantités éliminées pendant l'intoxication.

Dates	N total en c.c.	N uréique en c.c.	N alloxurique en c.c.	Phosphates	RAPPORT	
					N uréique / N total	P_2O_5 / N allox.
26 mai—2 juin	203,7	144,48	59,12	0,0295	0,709	0,4859
3—9 juin . .	503,7	398,1	104,6	0,0513	0.79	0,4016
Rapport . .	2,5	2,76	1,77	1,7	—	—

Dans cette expérience nous ne pouvons guère comparer directement les modifications des éliminations, car l'animal, qui était en équilibre, n'a plus reçu sa ration après avoir été intoxiqué.

Voici quelles étaient les quantités d'azote et de P_2O_5 qu'il recevait journellement lorsqu'on lui donnait sa ration.

Azote : 272,21 c.c. à 361,46 c.c.
P_2O_5 : 0,043 gr. à 0,086 gr.

Quoique ces quantités d'azote et de phosphates (qui correspondent à la totalité des éliminations avant l'intoxication) aient été supprimées, l'urine de l'animal contenait cependant après l'intoxication une quantité d'azote et d'urée plus que doublée et une quantité de phosphates qui n'était pas loin d'être aussi deux fois plus considérable.

Le rapport de l'urée à l'azote total a été un peu augmenté; le rapport des phosphates à l'azote non uréique est au contraire un peu diminué.

Expérience IV.

Chien de 4,770 kilogr. au début de l'analyse.

Du 22 au 23 janvier : équilibre nutritif; le 23, on supprime la ration.

Du 24 au 30, jeûn; le 25, au matin, injection de 0,008 gr. de phosphore par kilogr.; l'animal pèse à ce moment 4800 kilogr.

Le 31, mort de l'animal.

Dates	Poids de l'animal	Volume de l'urine	N total en c.c.	N uréique en c.c.	N différentiel en c.c.	Phosphates	OBSERVATIONS
Janvier 22	4,770 kgr.	520	237,65	115,4	122.25	0,0747	Equilibre nutritif.
» 23		360	158,6	109,19	49,41	0,0613	»
» 24		475	253,46	83,021	170,44	0,0480	L'animal est à jeûn.
» 25	4,800 kgr.	65	138,9	107,10	31,80	0,0492	Id. intoxication.
» 26		73	96,36	51,58	44.78	0,0831	Jeûn et intoxication.
» 27		250	398,8	349,00	49,8	0,1570	»
» 28		85	381,5	175,08	206,42	0,1280	»
» 29		192	506,26	308.23	198.03	0,1309	»
» 30		370	438,017	294,23	143,78	0,1555	»

Les résultats peuvent se résumer comme suit en prenant la moyenne par jour et par kilogramme.

Dates	N total en c.c.	N uréique en c.c.	N différentiel en c.c.	P_2O_5	RAPPORT $\frac{\text{Urée}}{\text{N total}}$	RAPPORT $\frac{P_2O_5}{\text{N alloxur.}}$	OBSERVATIONS
22,23	198,13	112,305	85,825	0,068	0,566	0.792	Equilibre.
25,25	195,14	95,063	100,08	0,0486	0,486	0.486	Jeûn.
26,30	376,57	241,830	134,74	0,13682	0,633	1,02	Jeûn et intoxication

D'après les chiffres fournis par ce résumé on voit, en comparant les éliminations du chien à jeûn avec celles du chien à jeûn et intoxiqué, que l'élimination des divers éléments étudiés a été exagérée dans des limites assez considérables.

L'azote total a été éliminé dans des proportions 2,14 fois plus fortes.
L'urée a été éliminée » » 2,5 » »
L'azote différentiel a été éliminé » » 1,34 » »
Les phosphates ont été éliminés » » 2,8 » »

Le parallélisme des diverses éliminations n'est donc pas absolument constant; dans cette expérience, les phosphates surtout ont été éliminés en plus grande quantité; l'exagération de l'élimination de l'urée a été plus considérable que celle de l'azote total, d'où augmentation du rapport

de l'urée à l'azote total, et par conséquent la surélimination de l'azote différentiel a été concurremment diminuée.

Ce fait, rapproché de l'augmentation plus considérable de la surproduction des phosphates, explique que le rapport des phosphates à l'azote alloxurique ait été plus que doublé.

Expérience V.

Chien de 3,450 gr. au début de l'analyse.

24 novembre : repas.

25 et jours suivants : jeûn.

27 novembre : Injection de 0,015 gr. par kilogr.

14 décembre : mort de l'animal.

Dates	Poids du chien	Vol. d'urine	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel en c.c.	Chlorures	Phosph.	OBSERVATIONS
Nov. 25	3,450 kgr.	170	283,186	189,419	74,78	—	0.0358	Mis à jeûn.
» 26	—	120	?	208,00	?	0,02727	0,04545	»
» 27	3,150 kgr.	100	362,524	222,05	141,47	0,04254	0,01904	»
» 28	—	80	?	216,21	?	0,1485 (?)	0,04321	Intoxication.
» 29	—	75	607.198	337,937	269.26	0,01536	0,06430	Jeûn et intoxication
» 30	2,835 kgr.	85	758,1	375,66	382,46	0,0371	0,07523	»
Déc. 1	—	70	559,822	339,163	220,66	0,0327	0,05036	»
» 2	—	68	670,845	334,878	335,97	0,05056	0 05888	»
» 3	2,610 kgr.	87	707,654	428,275	279,38	0,0862	0,04885	»
» 4	—	110	500,732	387,53	113,20	0,0447	0,04853	»
» 5	—	165	698,785	560,342	138,44	0,0394	0,07395	»
» 6	2.475 kgr.	155	411,253	347,183	64,09	0,0160	0,04540	»
» 7	—	170	390,588	274,041	116,55	0,01224	0.02602	»
» 8	2,335 kgr.	195	580,435	419,597	160,84	0,006172	0,036406	»
» 9	2,430 kgr.	150	314,6	260,255	54,345	0,006	0,02932	»

N. B. — Les quantités sont rapportées au kilogramme d'animal.

Moyennes par jour et par kilogramme avant et après l'intoxication.

Dates	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel en c.c.	Phosphates	RAPPORT Urée / N total	RAPPORT P_2O_5 / N allox.	OBSERVATIONS
25—27 nov.	323,4	202,2	118,15	0,03406	0,629	0,287	Animal à jeûn.
28 nov.—9 déc.	367,26	356,8	200,82	0,0525	0,625	0,262	Id. à jeûn et intox.

L'examen de ce résumé nous montre que les différents éléments de l'urine, toutes conditions restant les mêmes, ont été éliminés en quantité beaucoup plus considérables, et l'exagération de l'élimination a été assez exactement la même pour chacun des éléments.



L'azote total a été éliminé dans une proportion 1,7 fois plus considérable.

L'urée a été éliminée dans une proportion 1,6 fois plus considérable.

L'azote différentiel a été éliminé dans une proportion 1,7 fois plus considérable.

Les phosphates ont été éliminés dans une proportion 1,7 fois plus considérable

Le rapport de l'urée à l'azote total est resté très constant puisqu'il a varié proportionnellement de moins d'un centième.

Le rapport des phosphates à l'azote alloxurique s'est abaissé proportionnellement d'un dixième.

La représentation graphique a été faite en prenant la moyenne des éliminations de deux en deux jours.

Moyennes des éliminations de deux en deux jours.

Dates	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel en c.c.	Chlorures	Phosphates	OBSERVATIONS
25 nov. . . .	283,2	189,4	64,78	—	0,0358	Chien en équilibre.
26—27 nov. . .	363,5	222,05	141,47	0,034905	0,03225	Chien à jeûn. Intoxication.
28—29 nov. . .	607,18	277	269,26	0,98193(?)	0,05376	Ch. intoxiqué et à jeûn.
30 nov.—1 déc.	658,95	357,4	301,56	0,0349	0,0728	»
2—3 déc. . .	686,25	381,6	307,67	0,04563	0,05387	»
4—5 déc. . .	599,76	473,9	125,32	0.04205	0,06124	»
6—7 déc. . .	400,92	310,6	90,31	0,01412	0,03571	»
8—9 déc. . .	447,52	339,9	107,59	0,00609	0,03786	»

CONCLUSIONS.

Si nous essayons maintenant de résumer les résultats que nous a donnés cette série d'expériences, nous constatons les faits suivants :

1° Dans tous les cas d'intoxication phosphorée, il existe une augmentation considérable de l'élimination de l'azote total. Les animaux sur lesquels ont porté nos recherches étant des chiens, il ne peut être question d'attribuer cette augmentation d'élimination d'azote à l'inanition (expér. de HEYMANS sur l'inanition chez le lapin [1]) :

Tous les auteurs qui ont étudié l'inanition chez le chien et chez le chat (E. VOIT [2], BIDDER et SCHMIDT [3], pour ne citer que ceux-là), ont constaté

(1) HEYMANS : *Recherches expérimentales sur l'inanition chez le lapin.* Arch. de Pharmacodynamie, Vol. II, p. 315.

(2) VOIT : Zeitschr. für Biologie, 1886.

(3) BIDDER und SCHMIDT : *Die Verdauungssäfte.* 1852.

chez ces animaux une diminution constante et progressive de l'élimination de l'azote (ou de l'urée).

2° En ce qui concerne nos analyses d'urée, les résultats ne sont pas absolument utilisables; le procédé que nous avons employé, en effet, ne permet pas de séparer de l'urée, l'ammoniaque, d'une part, les acides aminés, d'autre part. Or, les récents travaux de WOLHGEMUTH (1) ont établi que, chez les animaux empoisonnés par le phosphore, l'urine contenait des corps de cette nature (peut-être de l'arginine?).

Ce résultat était à prévoir si l'on songe que plusieurs auteurs ont trouvé dans l'urine d'animaux phosphorisés, de la leucine et de la tyrosine. En ce qui concerne l'ammoniaque, il est éminemment probable aussi que l'urine de ces animaux en contient de plus grandes quantités que l'urine normale. En effet, tous les auteurs qui ont étudié la réaction du sang dans cette intoxication, ont constaté une diminution de l'alcalinité de ce liquide; or cette diminution d'alcalinité appelle fatalement, chez les carnivores et chez le chien en particulier, une augmentation de l'élimination d'ammoniaque (WALTER (2)).

Il eût été intéressant de voir, pour pénétrer plus profondément dans l'intimité des modifications de la nutrition, si l'augmentation de l'azote total, augmentation presque aussi forte que celle de l'azote que nous appelons uréique, pour éviter des longueurs inutiles, il eût été intéressant, disons-nous, de voir si cette augmentation tient à une augmentation de l'acide urique.

Nous avons dit plus haut les raisons qui nous ont empêché de faire systématiquement la recherche de ce dernier corps. Néanmoins, nous avons tout lieu de croire que cet élément, lui aussi, est augmenté. Il serait difficile d'admettre une destruction de matières albuminoïdes aussi intense que celle que l'on constate ici, sans que les noyaux cellulaires eux-mêmes, la principale source de l'acide urique, fussent également intéressés.

3° Dans tous les cas — sauf un — d'intoxication, nous avons vu que l'acide phosphorique éliminé par les urines était également augmenté. Cette augmentation se fait, en général, dans les mêmes proportions, ou à peu près, que l'azote non uréique. Ce serait une raison de croire que les noyaux cellulaires se détruisent et par conséquent, que l'acide urique, lui aussi, est éliminé en plus grande quantité.

---

(1) WOHLGEMUTH : *Zur Kenntniss des Phosphorharns*. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1905, Bd. 44, S. 74.

(2) WALTER : *Die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus*. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakologie, Bd VII.



Il est bon de remarquer, cependant, qu'une partie au moins de cette augmentation de l'excrétion de l'acide phosphorique peut être mise sur le compte de la destruction de la lécithine (et du protagon) constatée déjà antérieurement par TINTEMANN et WALDVOGEL (1) et, beaucoup avant eux, par HEFFTER (2). Il serait donc prématuré de conclure de ce fait à une pure et simple destruction de noyaux, et plus prématuré encore de conclure à une augmentation de l'acide urique éliminé.

4° L'élimination du soufre, dans les deux cas où nous l'avons étudiée, suit les variations de l'élimination de l'azote total. Elle témoigne, par conséquent, elle aussi, d'une destruction plus intense de matières albuminoïdes.

5° Quant à l'élimination des chlorures, elle diminue considérablement, ce qui est en rapport avec l'inanition des animaux.

§ 2. ÉCHANGES RESPIRATOIRES.

Les modifications amenées dans les échanges respiratoires par suite du phosphorisme ont été étudiées par différents auteurs, mais avec des résultats assez contradictoires.

D'après LO MONACO (l. c.) les échanges ne sont pas modifiés; ses recherches ont été faites sur des souris; ATHANASIU (l. c.) qui a opéré sur des grenouilles, pense que les modifications des échanges, si elles existent, sont en tout cas très faibles; enfin BAUER admet une diminution des échanges.

BAUER nous donne les résultats d'une expérience faite sur un chien en inanition.

Les échanges gazeux pour trois heures d'expérience sont les suivantes :

1er jour d'inanition :	11,36 gr. Ox. — 13,5 CO_2	— $\frac{CO_2}{O} = 0,86$
2e » »	8,11 » » — 9,5 »	— $\frac{CO_2}{O} = 0,85$
3e » » et intox. :	4,5 » » — 5,04 »	— $\frac{CO_2}{O} = 0,81$

D'après BAUER, les échanges seraient donc diminués à peu près de moitié. Mais l'auteur ne nous donne qu'une seule expérience contenant simplement trois analyses. En outre, ses quotients sont notablement trop

(1) TINTEMANN und WALDVOGEL : *Natur der Ph.-Vergiftung*. Centralblatt f. allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie. Bd. XV, N° 3, 1904.

(2) HEFFTER : *Das Lecithin der Leber und sein Verhalten bei der Ph.-Vergiftung*. Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakologie. Bd. XXVIII, S. 97.



élevés : en effet, on admet que les quotients d'inanition varient entre 0,76 et 0,74 et que le quotient d'alimentation mixte est 0,86.

L'auteur note d'ailleurs que le quotient d'inanition, d'après PETENKOFER — dont il a employé l'appareil pour faire ses recherches — est d'environ 0,74 ; mais d'après lui, il n'y a guère de différence appréciable entre ses résultats (0,86) et ceux de PETENKOFER (0,74) !

Quoi qu'il en soit de la valeur absolue de ses évaluations, BAUER observe une diminution des échanges avec abaissement du quotient par suite de l'intoxication. Or, d'après lui, ces modifications ne peuvent avoir qu'une interprétation. Nous allons la rapporter textuellement :

« Bien que, dans l'intoxication phosphorée il existe plus de graisse » que normalement, — graisse ayant pour origine la destruction exagérée » d'albumine, — malgré ce fait, il se brûle moins de graisse provenant de » l'albumine et il y a moins d'oxygène consommé.

» Le phosphore aurait donc une action comparable à celle de certaines » substances non azotées — comme l'alcool, — faisant partie de l'alimen- » tation, dont la présence aurait pour résultat de diminuer la quantité » d'oxygène qui entre dans le sang.

» Donc, deux modifications distinctes caractérisent le phosphorisme : » 1° plus grande destruction d'albumine; 2° plus faible consommation » d'oxygène et réduction de la destruction de graisse.

» L'accumulation de la graisse est facilement expliquée : la graisse ne » vient pas de la nourriture; elle n'a pas été non plus transportée comme » telle d'autres organes où elle préexistait; elle s'est formée là où on la » trouve plus tard, — muscles, épithéliums, etc. — aux dépens de l'albumine » circulatoire ou de l'albumine des cellules. Très probablement le mode de » destruction de l'albumine est ici tout à fait normal; mais ensuite les » produits de dédoublement peuvent ne pas se détruire par suite du faible » apport d'oxygène. (C'est ce qui s'observe régulièrement, dans les intoxi- » cations, pour la graisse, corps peu oxydable.)

» Le même fait s'observe dans les cellules qui ne peuvent recevoir que » peu d'oxygène, telles les cellules du pus ou de la levure, les cellules du » foie, dans l'atrophie aiguë de cet organe, dans lesquelles on peut déceler » de la graisse, de la leucine et de la tyrosine.

» Le fait que la quantité d'albumine détruite dans le phosphorisme » est beaucoup plus considérable prouve surabondamment que cette » destruction est complètement indépendante de l'apport d'oxygène, tandis » que les produits de dédoublement par une destruction ultérieure se » transforment en combinaisons plus riches en oxygène. »

Nous avons repris cette étude pour essayer de déterminer quelles étaient réellement les modifications des échanges et du quotient respiratoire.

Les recherches faites sur les modifications des échanges respiratoires chez les chiens intoxiqués ont été entreprises avec l'appareil de GEPPERT, modifié par HENRIJEAN et CORIN. (Arch. de Pharmacod., 1896) et auquel nous avons apporté un léger changement.

Cet appareil se compose d'une cloche d'une trentaine de litres, hermétiquement close, dans laquelle on place l'animal en expérience. L'air de la cloche est continuellement aspiré, puis refoulé, par une pompe à mercure à travers une série de flacons laveurs contenant de la soude, ce qui a pour résultat de débarrasser l'air du CO_2 qu'il contient. L'oxygène est fourni par des appareils à déplacement gradués; le vide qui s'y produit est comblé par une rentrée d'eau de même volume. C'est ici que nous avons quelque peu modifié l'appareil.

L'oxygène est renfermé dans un cylindre gradué en centimètres cubes. A la partie supérieure de ce récipient s'abouchent deux tubes, l'un amenant l'oxygène à la cloche, l'autre, suffisamment large pour qu'il ne s'y produise pas de phénomène capillaire, est en rapport avec un flacon de MARIOTTE à pression égale à o. Si de l'oxygène passe dans la cloche, le vide produit dans le récipient à oxygène est aussitôt comblé par le passage dans celui-ci d'une quantité d'eau, exactement égale au volume d'oxygène qui est sorti. De la sorte, l'oxygène qui se trouve dans ce tube gradué est toujours exactement à la pression o.

Pour remplacer, par de l'oxygène, l'eau qui a rempli peu à peu ce tube, on évacue l'eau par un tuyau abouché à la partie inférieure du cylindre, tandis que l'oxygène rentre par un 3e tube placé à la partie supérieure du récipient à oxygène.

Cette petite modification facilite la lecture de la quantité d'oxygène absorbée et assure la régularité de l'appareil.

Grâce à cet appareil, nous pouvons donc connaître directement, par une simple lecture, la quantité d'oxygène absorbée. Le CO_2 exhalé a été fixé par NaOH. Pour doser ce CO_2, combiné à NaOH, nous employons la méthode suivante : Nous prenons des solutions de soude dont nous dosons l'alcalinité à l'aide d'une solution titrée d'acide oxalique (5,6431 gr. par litre), après avoir eu soin de précipiter les carbonates en solution par le $BaCl_2$.

Nous introduisons dans nos flacons une quantité connue de notre solution de NaOH dosée. Après l'expérience, nous reprenons cette



solution et nous faisons à nouveau le dosage de son alcalinité, après précipitation des carbonates par le $BaCl_2$. La différence entre les quantités de solution oxalique nécessaires pour neutraliser la solution de soude avant et après l'opération correspond à la quantité de NaOH qui a été transformée en Na_2CO_3, et la solution oxalique est faite de telle façon que 1 c.c. correspond à 1 c.c. de CO_2 à 0°. Le nombre de c.c de solution oxalique constituant la différence des deux dosages, correspond donc au nombre de c.c. de CO_2 qui ont été fixés par NaOH.

Pour chaque expérience, nous donnerons par heure et par kilogramme d'animal, les quantités d'oxygène absorbé et de CO_2 éliminé, et nous calculerons la valeur du quotient respiratoire, c'est-à-dire, du rapport existant entre le CO_2 éliminé et l'oxygène consommé.

Nous allons commencer par étudier les résultats obtenus chez un chien normal aux différentes heures de la journée.

Expérience I.

Chien de 5,200 kilogr. en équilibre depuis quelques jours.

Il reçoit sa ration : 100 gr. de pain, 250 gr. de lait, à 9 heures.

Les quantités obtenues sont rapportées à la température 0°, à la pression 760 mm. et au kilogramme d'animal.

DATES	HEURES	OXYGÈNE	ANH. CARB.	QUOTIENT $\frac{CO_2}{O}$
7 août	10.45—11.45	644,7	—	—
»	14.30—15.30	519,2	—	—
»	16.30—17.30	488,5	—	—
8 août	10—11	678	679,9	1,000
»	14—15	661,9	600	0,906
»	18.20—19.20	524,6	484,6	0,897
»	22.25—23.23	496,9	380	0,765
9 août	3.50—4.50	456,4	376,5	0,733
»	11.25—12.25	589,6	490	0.831
»	15.30—16.30	523,9	470,6	0,898
»	19—20	449,6	361,5	0,804
»	22.20—23.20	480,5	300	0,742
10 août	8.25—9.25	554	382,4	0,690
»	11—12	416,9	447.8	1,074
»	14—15	585,2	514,5	0,879
»	18.35—19.35	492,4	448,2	0,877
»	21.25—22.25	411,7	351,1	0,853

Ces chiffres se rapprochent très sensiblement de la normale; de plus, ils montrent nettement l'augmentation des combustions et du quotient

respiratoire pendant la digestion. Nous pouvons donc avoir confiance dans les résultats fournis par l'appareil et dans nos méthodes de dosage.

Nous étudions ensuite la valeur des échanges chez un chien en inanition depuis 24 heures.

Expérience II.

Chien de 3 kilogr.

L'animal a reçu sa dernière ration, la veille à 9 heures.

Les chiffres sont rapportés à la température 0°, à la pression de 760 mm. et au kilogramme d'animal.

DATES	HEURES	OXYGÈNE	ANH CARB.	O par heure	CO_2 par heure	$\frac{CO_2}{O}$
16 août	9.40—13.40	2830,5	2289,1	707,3	572,2	0,807
»	13.40—14.40	731,5	589 3	731,5	589,3	0,805

Ces chiffres concordent assez bien avec ceux qui ont été obtenus par les différents auteurs qui ont étudié cette question.

Nous donnons maintenant quelques-unes de nos analyses faites sur des chiens intoxiqués.

Expérience III.

Chien de 3,200 kilogr., en équilibre.

29 août : repas au matin.

30 » : jeûn, analyse. Après l'analyse on donne à manger au chien.

31 » : repas au matin. Le soir, injection de 0,015 gr. de phosphore par kilogr. d'animal.

1 Sept. : jeûn, analyse.

2 » : mort du chien.

Volumes rapportés a 0°, pression 760 mm. au kilogramme d'animal.

DATES	HEURES	OXYGÈNE	CO_2	O par heure	CO_2 par heure	$\frac{CO_2}{O}$
30 août	8—10	1463,2	1229,9	731,6	614,95	0,8426
»	10—12	1546,2	1259,2	773,1	629,6	0,8259
»	12—14	1751,1	1518,8	875,55	759,4	0,867
»	14—16	2042,4	1600	1021,2	800	0,7036
»	16—18	1409,5	1500	704,75	750	0,773
»	18—20	1735,5	1593,7	867,75	746,85	0,918
»	20—22	1925,9	1887,5	962,95	943,71	0,8178
»	22—24	1900	1697	905	846,5	0,878
1 sept.	9—11	1581	1179,4	750,5	589,7	0,785
»	11—13	1581,7	1290,7	790,85	645,35	0,816
»	13—15	1517,9	1207	785,95	603,5	0,794
»	15—17	1388,8	1015,7	694,4	507,85	0,731
»	17—19	1349,3	1012,5	674,65	506,25	0,753
»	19—21	1331,2	950	665	475	0,731

On voit que le chien s'est trouvé exactement dans les mêmes conditions de nutrition pendant les deux séries d'expériences. Les différences existant entre les échanges du 30 août et du 1er septembre sont donc uniquement dues à l'intoxication.

Ces résultats nous montrent que, sous l'influence de l'intoxication, il y a diminution de O absorbé et du CO_2 exhalé ; le quotient respiratoire est également devenu inférieur à ce qu'il était avant l'intoxication.

Expérience IV.

Chien de 5,500 kilogr.

L'animal est à jeûn depuis la veille au matin.

On le place dans l'appareil pendant quelques heures, ensuite on lui injecte 0,015 gr. de phosphore par kilogr. en répartissant l'injection sur plusieurs points de la peau pour hâter la résorption. De la sorte, on produit une intoxication suraiguë. L'animal est replacé dans l'appareil deux heures après l'injection.

Le chien meurt pendant la nuit.

HEURES	O par kilogr.	CO_2 par kilogr.	$\frac{CO_2}{O}$	OBSERVATIONS
9—10	740,18	570,4	0,771	L'animal est à jeûn.
11—12	678,9	499,4	0,735	»
14—15	640,2	433,8	0,768	L'animal est à jeûn et intoxiqué.
16—17	488,8	324,3	0,663	»

Dans ce cas d'intoxication suraiguë, les chiffres obtenus montrent encore nettement une diminution d'O absorbé et du CO_2 éliminé. Le quotient est également réduit.

Expérience V.

Chien de 4 kilogr.

15, 16, 17 octobre : repas le matin à 9 heures.

17 » : intoxication : 0,012 gr. par kilogr.

18, 19 » : l'animal est mis à jeûn.

20 » : mort du chien.

DATES	HEURES	O par kilogr.	CO_2 par kilogr.	$\frac{CO_2}{O}$	OBSERVATIONS
15 oct.	13—14	622,81	563,52	0,947	L'animal reçoit sa ration.
»	17—18	805,08	624,5	0,773	
»	22—23	592,21	516,5	0,872	
16 oct.	8—9	572,3	392,06	0,789	»
»	14—15	532,8	?	?	
»	18—19	711,61	799	1,12	
»	23—24	538,37	465,2	0,865	
17 oct.	8—9	514,96	484,5	0,892	»
»	12—13	573,48	112,75	0,894	
»	16—17	599,23	649,35	1,080	
»	22—23	585,19	582,55	0,909	
18 oct.	12—13	514,96	437,41	0,848	L'animal est à jeùn et intoxiqué.
»	17—18	567,77	423,4	0,745	
»	20—21	572,43	431,65	0,753	
»	22—23	553,81	421,3	0,759	
19 oct.	12—13	477,81	359,35	0,752	»
»	17—18	398,95	?	?	
»	18—19	494,59	379,5	0,477	
»	21—22	510,29	393,5	0.807	

Dans cette expérience, on constate une diminution des échanges à la suite de l'intoxication avec mise à jeùn; cette diminution est donc due à l'influence de deux facteurs, et nous ne pourrions avec certitude décider quelle part revient à l'intoxication dans ce ralentissement des échanges.

Cette expérience nous sera utile uniquement au point de vue du quotient qui est inférieur au quotient d'inanition, comme nous le verrons plus loin.

Avant de passer à l'étude des modifications du quotient, nous donnerons encore deux des analyses que nous avons faites de l'oxygène absorbé par des lapins à l'état normal, puis intoxiqués.

L'analyse a été faite à l'aide de l'oxygénographe de FRÉDÉRICQ. (Bull. Acad. Belg. 1886.)

Expériences VI et VII.

a) Lapin I, de 2030 gr., en équilibre avant et après l'intoxication : 0,009 gr. de phosphore par kilogr.

b) Lapin II, de 1500 gr., en inanition avant et après l'intoxication : 0,009 de phosphore par kilogr. Le lapin est mis en inanition de la même façon que le chien de l'expérience III.



	OXYGÈNE PAR HEURE ET PAR KGR.	
	Lapin I	Lapin II
Avant l'intoxication	788	772
» »	768	800
Après l'intoxication	748	640
» »	630	666

Ces expériences, de même que toutes celles qui précèdent, montrent encore une fois une diminution de l'oxygène absorbé pendant l'intoxication.

Nous allons résumer nos expériences en examinant isolément les modifications dans l'absorption de l'oxygène, l'élimination de CO_2 et les variations du quotient dans l'intoxication phosphorée.

Si nous prenons la moyenne des quantités d'oxygène absorbé avant l'intoxication et la moyenne pendant l'intoxication, quantités trouvées dans nos expériences III, IV, VI et VII, — l'expérience V ne peut être examinée ici à cause des modifications apportées par suite du changement dans l'alimentation, — nous obtenons le tableau suivant :

	Exp. III	Exp. IV	Exp. VI	Exp. VII
Avant l'intoxication	865,86	709,54	778	786
Pendant »	748,54	564,5	689	653
Rapport . . .	0,86	0,80	0,89	0,83
Moyenne . .	0,845			

On voit, d'après ce résumé, que le rapport de la quantité d'oxygène absorbé avant l'intoxication à celle consommée pendant l'intoxication, varie de 0,80 à 0,89; d'où nous pouvons conclure que les combustions sont diminuées dans le phosphorisme, dans des proportions variant entre 1/5, 1/6, 1/7, 1/9.

La quantité de CO_2 exhalé est aussi diminuée par l'empoisonnement, ainsi que le montre le résumé suivant :

	Exp. III	Exp. IV
Avant l'intoxication	761,76	534,9
Pendant »	578,86	379,05
Rapport	0.76	0,71

Le rapport des quantités éliminées avant, à celles éliminées pendant l'intoxication varie de 0,71 à 0,76; c'est-à-dire que la quantité de CO_2 exhalé est diminuée dans des proportions variant entre 1/3 et 1/4.

Ils nous reste à nous occuper des modifications du quotient respiratoire dues au phosphorisme aigu. Ce point est très important pour arriver à l'interprétation d'une partie du problème des échanges pendant l'intoxication.

Le quotient respiratoire est le rapport existant entre le volume de CO_2 exhalé par la respiration et le volume de l'O, absorbé. Ce quotient $\frac{CO_2}{O}$ est, la plupart du temps, plus petit que l'unité; autrement dit, l'O. consommé ne se retrouve pas complètement dans l'O du CO_2 exhalé; c'est-à-dire que l'O. absorbé n'a pas été uniquement employé à former du CO_2.

Le quotient varie avec la nature des substances brûlées dans l'organisme, celle-ci exigeant, pour s'oxyder, la même quantité d'O. que si elles étaient brûlées à l'air libre.

Si les substances brûlées dans l'organisme sont composées de C, H, O en proportions telles que l'O soit en quantité suffisante pour se combiner à l'H et donner H_2O, il suffira de fournir la quantité d'O nécessaire pour transformer C en CO_2, et le quotient $\frac{CO_2}{O}$ sera égal à 1.

On a calculé de la sorte (L. Frédericq : Éléments de Physiologie), que le quotient de combustion des graisses est environ 0,70, le quotient d'alimentation mixte 0,86, le quotient d'inanition 0,76 (albumine et graisse brûlées).

Le quotient deviendra supérieur à l'unité, si des hydrocarbonés se transforment en graisse; en effet, la graisse contenant moins d'O que les hydrocarbonés, une quantité d'O devient libre et peut former du CO_2; il y a donc une partie de CO_2 éliminé qui n'aura pas exigé une absorption préalable d'O et $\frac{CO_2}{O}$ sera plus grand que 1.

Voici, réunis en un tableau, les quotients que nous avons trouvés dans nos différentes recherches. Ce tableau nous montre que :

1° Le quotient obtenu pendant l'alimentation est 0,893;

2° » » » l'inanition est 0,799;

3° » » » l'intoxication combinée à l'inanition est 0,745, inférieur à celui de l'inanition.

Les deux premiers quotients sont proportionnellement correspondants à ceux trouvés par les différents auteurs : 0,86 pendant l'alimentation, 0,76 pendant l'inanition.

HEURES	CHIEN NORMAL EN ÉQUILIBRE — Repas tous les jours à 9 heures.						CHIEN NORMAL A JEÛN			CHIEN A JEÛN ET INTOXIQUÉ			
	Expérience I			Expérience V			Exp. II	Exp. III	Exp. IV	Exp. III	Exp. IV	Expérience V	
8					0,789	0,892							
9			0,690					0,843	0,771				
10	1,000									0,785			
11							0,807	0,826	0,735				
12		0,831	1,047			0,894				0,811			
13				0,947				0,867				0,848	0,752
14	0,906		0,879				0,805			0,794	0,678		
15								0,784					
16		0,898				1,080				0,731	0,663		
17				0,773				0,773				0,745	
18					1,120					0,753			0,744
19	0,897		0,877					0,918					
20		0,804								0,713		0,753	0,807
21								0,818					
22			0,853	0,872		0,909						0,759	
23	0,765	0,742			0,865			0,878					
24													
1													
2													
3	0,733												
MOYENNES	0,860	0,819	0,875	0,864	0,993	0,994	0,806	0,838	0,753	0,765	0,671	0,776	0,767
	0,851			0,934								0,772	
	0,893						0,799			0,745			

CONCLUSIONS.

Le premier fait général qui ressort de la comparaison des chiffres obtenus avant et après l'intoxication est que, chez les animaux empoisonnés par le phosphore, les combustions respiratoires sont diminuées dans des proportions assez considérables, moins considérables cependant que celles que BAUER a constatées. Tandis que cet auteur obtient une réduction de près de 50 % sur la production de CO_2 et sur la consommation d'O (comparées à ce qu'elles sont chez un animal normal, à jeûn), nous obtenons des réductions de 11 à 20 % au maximum pour ce qui concerne l'O et de 24 à 29 % pour le CO_2. Cette diminution de l'intensité des combustions respiratoires est trop systématiquement obtenue pour qu'elle soit le résultat du hasard; elle confirme, dans une certaine mesure, les résultats que BAUER a obtenus en travaillant également sur le chien. Nous ne voulons pas révoquer en doute les chiffres obtenus par LO MONACO chez la souris et par ATHANASIU chez les grenouilles.

Il est possible que la divergence de ces chiffres avec ceux que nous avons obtenus chez le chien et (pour ce qui concerne l'O au moins) chez le lapin, tiennentà ce que les auteurs ont opéré sur d'autres animaux que nous.

Un second fait qui frappe, si l'on compare les résultats du dosage de l'azote urinaire à ceux que fournit l'étude des combustions respiratoires, c'est que, malgré la diminution de ces dernières, l'excrétion d'azote, la destruction de l'albumine sont augmentées dans des proportions colossales. Tandis que les combustions respiratoires diminuent dans une proportion qui ne dépasse guère 25 %, l'excrétion de l'azote urinaire augmente dans une proportion qui va de 170 à 250 %. Bauer, qui a constaté des chiffres analogues, les explique ainsi que nous l'avons vu plus haut, par ce fait que l'albumine se détruit en grande partie sans l'intervention de l'O et que les produits de cette destruction seuls sont ultérieurement transformés en combinaisons plus oxydées. Ces combinaisons seraient pour lui des graisses.

La première partie de cette proposition semble évidemment exacte; il serait difficile de comprendre, si l'albumine devait être détruite complètement par oxydation, qu'une augmentation de sa destruction coïncidât avec une diminution de la consommation d'O pouvant aller de 20 % — résultats de nos recherches, — à 50 % — résultats de Bauer.

Nous aurons plus tard l'occasion de voir que cette destruction n'est pas, en fait, le résultat d'une oxydation, mais bien de processus fermentatifs; mais nous verrons aussi que l'on est en droit de se demander si ce qui se passe dans l'intoxication phosphorée n'est pas simplement l'exagération d'un processus normal.

En ce qui concerne la deuxième partie de la proposition de Bauer, elle ne peut, même faisant abstraction des résultats et des critiques de Lebedeff, être admise sans plus ample discussion.

Si nous supposons avec Bauer, que cette destruction, en quelque sorte anaérobie de l'albumine, laisse après elle un produit dont l'oxydation incomplète, dans l'oxydation phosphorée, doit aboutir à la formation de graisse, il en résulterait que, si, dans ce processus, la quantité d'O nécessaire à cette oxydation incomplète est moindre que celle qui est nécessaire à l'état normal, pour une oxydation complète, corrélativement et dans la même proportion, l'excrétion de CO_2 doit aussi diminuer, c'est-à-dire, que le quotient respiratoire, (la valeur de $\frac{CO_2}{O}$), doit rester au moins ce qu'il était auparavant.

Il devait même augmenter si le résidu, comme cela est éminemment probable, au lieu d'être un hydrocarbure, comme nous l'avons supposé pour simplifier les idées, est un noyau hydrocarboné. Dans ce cas, en effet, comme l'a démontré HANRIOT, le quotient respiratoire tend à se rapprocher de l'unité et même à la dépasser (1).

Or, dans les expériences de BAUER lui-même, et plus encore dans les nôtres, ce quotient, au lieu d'augmenter, diminue. BAUER, qui trouve chez un animal en état d'inanition, un quotient respiratoire de 0,86 à 0,85 (??) trouve, chez le même animal, après l'intoxication, un quotient de 0,81.

Dans nos expériences, le quotient d'inanition étant 0,799 — MAGNUS LÉVY l'évalue à 0,78 dans les mêmes conditions (2), — devient dans l'intoxication 0,745.

Evidemment, cet argument n'a qu'une valeur relative : un animal, à l'état d'inanition, peut brûler assez de graisse pour que le quotient de cette combustion — 0,70 d'après MAGNUS LÉVY, — vienne masquer en bonne partie, l'élévation qui résulterait de la transformation d'une partie des noyaux hydrocarbonés de graisse.

Il ne serait pas impossible non plus que cette élévation fut masquée par un autre facteur : nous voulons parler de la différence qui pourrait exister entre l'acide carbonique qui se trouve réellement dans les tissus et l'acide carbonique éliminé. Dans l'empoisonnement par le phosphore, le sang présente une réaction moins alcaline qu'à l'état normal, ainsi que l'ont démontré les titrages de SCHULTEN et RIESS (3), de MEYER (4), de BADT (5), de STARLING et HOPKINS (6), de v. JACKSCH (7) et de CORIN et ANSIAUX (8). Or, cette diminution d'alcalinité coïncide, ainsi que MEYER l'a démontré et qu'il était facile de le prévoir, avec une diminution de la quantité de CO_2 existant dans le sang.

---

(1) HANRIOT : *Sur l'assimilation des hydrates de carbone.* Comptes rendus, 1892, p. 371.

(2) MAGNUS LÉVY : *Ueber die Grösse des respirator. Gaswechsels unter dem Einfluss der Nahrungsaufnahme Pflügers.* Arch. I, II, p. 475.

(3) SCHULTEN et RIESS : loc. cit.

(4) MEYER : *Ueber die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus* Arch. für experim. Pathol. u. Pharm., 1881, Vol. XIV, p. 313.

(5) BADT : *Kritische und klinische Beiträge zur Lehre von dem Stoffwechsel bei Ph.-Vergiftung.* Inaug. Dissert., Berlin, 1891.

(6) STARLING and HOPKINS : *Note on the urine in a case of phosphorus poisoning.* Guy's Hospital Reports, 1890, 275.

(7) v. JACKSCH : *Beiträge zur Ph.-Vergiftung.* Prager med. Wochenschr., 1892, No 2.

(8) CORIN et ANSIAUX : *Untersuchungen über Ph.-Vergiftung.* Vierteljahrssch. f. ger. Med. III. Folge, Bd. VII, 1.



D'autre part JAQUET[1] a vu que la diminution du pourcentage de CO_2 du sang ainsi produite, est toujours accompagnée d'une notable augmentation de la tension de ce gaz dans les tissus. Pour cette raison, on ne peut considérer la quantité de CO_2 éliminé par la respiration, comme représentant fidèlement la quantité de CO_2 produite dans les tissus.

Il n'en est pas moins vrai que l'examen global des résultats obtenus par l'étude des combustions respiratoires est plutôt défavorable à l'idée de la transformation de l'albumine en graisse. Ces résultats s'expliquent sans difficulté, si l'on admet que l'animal intoxiqué ne brûle plus guère que de la graisse.

§ 3. RECHERCHES CALORIMÉTRIQUES.

On sait que la source unique de la chaleur animale réside exclusivement dans les phénomènes chimiques qui se passent dans le corps de l'animal, autrement dit dans la combustion organique de matériaux constituant les aliments. Il s'ensuit donc que la thermogénèse doit varier proportionnellement à la quantité d'O consommé. Il est donc permis d'admettre à priori que si la consommation d'O diminue dans l'intoxication phosphorée, il doit exister une diminution de la quantité de chaleur produite par l'animal et que les variations de ces deux phénomènes seront proportionnelles.

Nous avons essayé de vérifier le fait par une série de recherches exécutées sur les lapins. Nous nous sommes servi dans nos expériences du calorimètre d'ARSONVAL, modifié par FRÉDÉRICQ[2].

L'animal est placé dans le calorimètre; il y reste jusqu'au moment où la colonne manométrique renseignant le nombre de calories-heures dégagées par l'animal reste immobile.

Voici les résultats de quelques-unes de nos expériences.

L'analyse est faite chaque jour.

Les chiffres sont toujours rapportés au kilogramme d'animal.

Expérience I.

Lapin de 1,850 kilogr.

L'animal reçoit, après la deuxième analyse, une injection de 0,008 gr. par kilogr.

---

(1) JAQUET : *Ueber die Wirkung mässiger Säurezufuhr auf Kohlensäuremenge, Kohlensäurespannung und Alkalescenz des Blutes*, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., Bd. XXX, S. 311, 1892.

(2) FRÉDÉRICQ : *Eléments de Physiologie.*



	CALORIES-HEURES	OBSERVATIONS
Avant l'intoxication	4,05	Le lapin a reçu sa ration.
»	4.05	»
Pendant l'intoxication	3,5	»
»	3,5	»

Il y a donc eu diminution des radiations calorifiques par suite de l'intoxication; le rapport du nombre de calories rayonnées après l'intoxication au nombre de calories rayonnées avant est de 0,86.

Expérience II.

Lapin de 1,800 kilogr.

Après la troisième analyse, l'animal reçoit 0,008 gr. de phosphore par kilogr.

	CALORIES-HEURES	OBSERVATIONS
Avant l'intoxication	3,5	L'animal a reçu sa ration.
»	2,33	» est à jeûn.
»	3,5	» a reçu sa ration.
Pendant l'intoxication	2,2	L'animal est à jeûn.
»	3	» a reçu sa ration.
»	2,6	»
»	2,9	»

Dans cette expérience, il y a encore diminution du nombre de calories éliminées pendant l'intoxication Le rapport est 0,86.

Expérience III.

Lapin de 1,500 kilogr.

Après la première analyse, il reçoit 0,008 gr. de phosphore par kilogr.

	CALORIES-HEURES	OBSERVATIONS
Avant l'intoxication	3,75	Ration
Pendant l'intoxication	3	»
»	3,5	»

Nous obtenons encore une diminution de calories-heures éliminées pendant l'intoxication. Le rapport est 0,86.

CONCLUSION.

La radiation calorifique est donc diminuée dans un rapport de 0,86, par suite du phosphorisme aigu. Or, nous avons vu que l'absorption de l'O dans les mêmes circonstances était diminuée dans des proportions variant entre 0,87, 0,80, 0,89, 0,83.



Il existe donc une corrélation réelle entre les variations de la quantité d'O consommé et les variations des radiations calorifiques.

II. Altération des fonctions physiologiques du foie dans l'intoxication phosphorée.

§ 1. Rôle des ferments dans l'intoxication phosphorée.

Dans notre introduction, nous avons signalé l'importance des travaux de Jacoby sur les modifications que subit le foie dans l'intoxication phosphorée Rappelons-en brièvement l'essence.

Jacoby a constaté que, dans le foie d'un animal empoisonné par le phosphore, l'autolyse aseptique est infiniment plus intense que dans le foie d'un animal normal, en d'autres termes, que le foie phosphorisé, abandonné aseptiquement à l'étuve, fournit, après un séjour plus ou moins long, une quantité d'ammoniaque distillable, bien plus considérable que le foie normal.

Jacoby se contente de constater le fait et conclut simplement de ses recherches qu'un foie de ce genre contient plus de ferment protéolytique qu'un foie normal. Il nous a paru intéressant de pousser plus loin l'analyse et de nous demander pour quelles raisons le foie phosphorisé contient plus de ferment ou se protéolyse plus facilement que le foie normal.

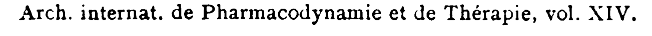
Cette recherche en comprenait fatalement une autre :

Pourquoi les tissus normaux se protéolysent-ils quand ils sont abandonnés à eux-mêmes, et pourquoi cette protéolyse ne s'exécute-t-elle pas dans l'organisme vivant ? Ou plutôt, si elle s'exécute, pourquoi n'en voyons nous pas, n'en saisissons nous pas les résultats ?

Quand on considère ce fait, que la protéolyse post mortem semble surtout intense pour le tissu hépatique (recherches de Jacoby, de Revenstorff(1) et de Liagre(2)) on est tenté de se demander si cela ne provient pas de ce que le foie est précisément placé sur le trajet du sang veineux revenant du tube gastro-intestinal et constitue, en somme, le premier organe important dans lequel le sang de la veine porte, chargé de tous les principes qu'il a recueillis dans son parcours, peut subir une première filtration, nous dirions volontiers une première épuration.

(1) Revenstorff : *Ueber Gefrierpunktsbestimmungen von Leichenflüssigkeiten und deren Verwerthung zur Bestimmung des Zeitpunkts des eingetretenen Todes.* Vierteljahrsschr. f. gericht. Med. III. Folge, Bd. XXV, HI, S. 23.

(2) Liagre : *L'autolyse du foie étudiée par la méthode cryoscopique.* Arch. int. de Physiol. de Frédéricq, juillet 1904.





L'idée que le sang, après avoir circulé dans les glandes, telles que les glandes à pepsine, le pancréas, et la muqueuse de l'intestin grêle, pourrait en avoir entrainé, sinon les ferments caractéristiques, au moins les substances qui les engendrent, — les Vorstufe des allemands, — cette idée n'a rien d'irrationnel à première vue. Elle trouve une première confirmation dans ce fait que le sang de la circulation générale s'autolyse très difficilement, pour ne pas dire du tout, — au moins pour ce qui concerne le plasma et le sérum, — ainsi que le démontrent les recherches de RULOT (1), — alors que le foie s'autolyse au contraire mieux que n'importe quel autre organe.

Cette constatation peut déjà nous faire soupçonner que, si notre hypothèse est fondée, le foie joue, à l'égard des ferments ou des substances préformatrices de ces ferments, le rôle d'organe tout au moins fixateur.

Cependant, l'expérience directe paraît à première vue, peu favorable à cette manière de voir.

C'est ainsi que, si l'on recueille aseptiquement du sang de la carotide et de la veine porte, l'autolyse n'est guère plus marquée pour le premier que pour le deuxième.

Nous avons choisi, pour déterminer l'intensité avec laquelle se fait l'autolyse, le procédé que FRÉDÉRICQ et ses élèves ont surtout employé (2).

Le sang, ou le tissu à analyser, est examiné, dès qu'il est recueilli, au point de vue de son point de congélation, par l'apparail de BECKMANN.

Additionné d'une substance antiseptique, — nous avons exclusivement employé le toluol, — il est ensuite placé en vase bien clos à l'étuve, à une température voisine de 37°, pendant un nombre d'heures déterminé. Au bout de ce laps de temps, un nouvel examen cryoscopique est pratiqué. Un abaissement du point de congélation signifie que le nombre des molécules du liquide a augmenté; comme en raison de la conservation du liquide en vase bien clos, il ne peut s'agir d'une concentration du liquide par évaporation, il faut bien admettre que c'est à une fermentation, à une autolyse qu'est dû cet accroissement du nombre des molécules.

Or, si l'on examine par cette méthode du sang de la carotide et du sang de la veine porte, recueillis au même moment chez un animal, on constate que la protéolyse est le plus souvent, à très peu de chose près, la même dans les deux cas.

(1) RULOT : *Intervention des leucocytes dans l'autolyse de la fibrine.* Arch. int. de Physiol. de Frédéricq, juillet, 1904.

(2) L. FRÉDÉRICQ : Revue annuelle de Physiologie; Revue des sciences pures et appliquées, 1903-1904.



Nous donnons comme exemple, ce qui se passe, après 48 heures de séjour à l'étuve, dans deux séries d'expériences faites dans cette direction.

Nous n'indiquons que les différences qui existent entre les deux points de congélation, avant et après le séjour à l'étuve.

	1re expérience	2me expérience
Sang de carotide	0°,03	0°,02
Sang de veine porte	0°.061	0°,02

On pourrait croire que chez l'animal empoisonné par le phosphore, dont le foie s'autolyse plus rapidement qu'un foie normal, le sang, même pendant la vie, doit contenir plus de ferment que le sang normal. L'expérience prouve qu'il n'en est rien. Il y a plus : le sang de la veine porte, lui-même, chez un animal intoxiqué, s'autolyse tout aussi peu que le sang de la carotide, ainsi qu'en témoignent les résultats consignés dans le tableau suivant :

	1re expérience	2me expérience
Sang de carotide	0°,03	0°,04
Sang de veine porte	0°,06	0°.06

Ces chiffres indiquent bien une autolyse plus rapide dans le sang de la veine porte que dans le sang de la carotide, et cela aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal intoxiqué; mais les différences ne sont pas considérables.

Nous avions pensé qu'en produisant une stase de la veine porte, nous pourrions peut-être augmenter la quantité de ferment résorbée et par conséquent observer une différence plus marquée entre la rapidité de l'autolyse des deux sérums.

Voici les résultats que nous avons obtenus en prenant du sang à la veine porte, après avoir produit dans celle-ci une stase d'une demi-heure.

Nous donnerons les différences trouvées entre la température de congélation des sérums prise avant et après la mise à l'étuve.

		1re expérience	2me expérience	3me expérience
Chiens normaux	Sang carotidien	0°,09	0°,03	0°,10
	» veine porte	0°,10	0°,13	0°,11
Chien intoxiqué	Sang carotidien	0°,08		
	» veine porte	0°,11		

Nous obtenons ici encore une antolyse plus rapide du sang de la veine porte, mais les différences observées sont peu considérables. Le fait



n'a d'ailleurs rien d'étonnant, car s'il y a résorption de ferment par le sang circulant dans les organes abdominaux, il est bien certain que la quantité cédée au sang doit être assez faible.

En tous cas, nous pouvons conclure des expériences précédentes, que chez les chiens normaux comme chez les chiens phosphorisés, le sang de la veine porte s'autolyse plus rapidement que le sang de la carotide, et nous croyons pouvoir interpréter ce fait en admettant que le ferment protéolytique, qui existe toujours, mais en très faible quantité, dans le sang, est résorbé au niveau des organes abdominaux.

Cette démonstration serait plus nette, si nous pouvions par une méthode spéciale, faire circuler le sang plusieurs fois dans la cavité abdominale, tout en évitant son arrivée au contact des tissus.

Il est à supposer, en effet, que si le sang se charge d'une quantité de ferment pendant chaque passage dans les organes abdominaux, et si nous empêchons la fixation de ce ferment dans d'autres organes, nous obtiendrons après quelques passages, une quantité plus considérable de ferment dans le sang de la circulation.

C'est cette disposition que nous avons essayé de réaliser par la méthode de circulation artificielle suivante :

Chez un chien de 7 à 8 kilogr. préalablement saigné, on place, du côté central, une canule dans une artère iliaque primitive; on place une deuxième canule du côté périphérique dans la veine porte. Ces canules sont destinées, la première, à permettre l'entrée du sang dans l'aorte, la deuxième à recueillir le sang qui sortira de la veine porte.

Cela fait, on ligature l'autre artère iliaque, on pince l'aorte thoracique le plus bas possible et on ligature les pédicules rénaux, dans certaines expériences.

Dans ces conditions, si l'on fait entrer du sang par la canule iliaque, ce sang passera dans l'aorte abdominale et de là dans les vaisseaux du tube digestif, du pancréas et de la rate. Ce sang passant ensuite dans le système veineux correspondant, aboutira à la veine porte où il sera recueilli par la canule portale.

Voici comment nous procédons :

La canule iliaque est mise en rapport avec un récipient placé à une hauteur de 40 à 50 centimètres au dessus d'elle; le tube qui réunit la canule au récipient passe par un serpentin immergé dans de l'eau maintenue à une température de 40°. La canule portale aboutit par un tube en caoutchouc à un deuxième récipient placé à un niveau un peu inférieur. C'est à l'aide de cet appareil que nous faisons circuler du sang



défibriné — 500 c.c. environ — dans les organes digestifs. Le sang est placé dans le premier récipient; lorsqu'on lui livre passage, il descend dans le serpentin où il s'échauffe, puis il entre par la canule iliaque dans l'aorte abdominale. Après avoir circulé dans les différents organes, comme nous l'avons dit plus haut, il sort par la canule portale et il est recueilli dans le deuxième récipient.

Lorsque celui-ci est rempli, on reporte son contenu dans le premier récipient. Si la quantité de sang défibriné que nous faisons circuler est de 500 c.c. et si le deuxième récipient contient 100 c.c. nous saurons qu'après avoir vidé 5 fois le deuxième récipient dans le premier, la totalité du sang défibriné aura circulé une fois dans les vaisseaux des organes digestifs.

Lorsque cette opération est menée rapidement, et sans accident, on peut observer jusqu'à la fin de l'expérience la persistance de la péristaltique intestinale sous l'influence d'une irritation.

Avant de commencer à recueillir le sang sortant de la veine porte, il faut laisser s'évacuer tout le sang qui était contenu dans les vaisseaux du système portal. Le sang défibriné se distingue d'ailleurs facilement du sang normal.

Pour nous rapprocher le plus possible des conditions normales de la circulation, nous faisons constamment barboter de l'O dans le sang du premier récipient.

Dès que le dispositif est prêt, nous prenons trois échantillons de sang défibriné, puis nous laissons la circulation se faire.

Nous prélevons des échantillons du sang recueilli dans le deuxième récipient après chaque passage complet, et après un nombre variable de circulation, complètes, nous terminons l'expérience.

Le point cryoscopique des différents échantillons est alors déterminé, soit immédiatement, soit le lendemain, auquel cas les échantillons, conservés dans des tubes hermétiquement fermés et contenant un peu de toluol, sont placés dans la glace pour que le sang ne s'autolyse pas.

On place ensuite les différents tubes à l'étuve pendant 40 à 48 heures, après lesquelles on déterminera de nouveau, pour chacun d'eux, le point de congélation. La différence observée entre le point cryoscopique obtenu avant et le point obtenu après la mise à l'étuve nous renseigne sur la rapidité de l'autolyse des éléments du sang.

Voici les protocoles de quelques-unes de nos expériences :

Expérience I.

Chien normal de 20 kilogr.

On fait circuler 580 c c. de sang défibriné. On prend des échantillons 1° avant la



circulation ; 2° après 1 passage ; 3° après 2 passages. On détermine le point cryoscopique de ces échantillons 1° avant, 2° après la mise à l'étuve.

	C avant l'étuve	C après l'étuve	DIFFÉRENCE
Avant la circulation	0°,61	0°,62	0°,01
Après le 1er passage	0°,70	0°,72	0°,02
» le 2e »	0°,81	0°,92	0°,11

Il est à remarquer que le point cryoscopique pris avant la mise à l'étuve, s'élève après que le sang a circulé dans l'intestin ; il faut donc admettre, que le sang a reçu pendant son passage des éléments venant des organes qu'il traversait. Si nous constatons alors que le sang est resté à l'étuve pendant un temps assez court pour qu'il ne puisse s'autolyser que d'une quantité égale à 1 sans avoir circulé dans l'intestin, tandis qu'il s'autolyse d'une manière beaucoup plus appréciable après y être passé, nous pouvons nous demander si l'autolyse observée n'est pas en grande partie celle des éléments que le sang a drainés pendant la circulation.

Mais il est très probable, sinon certain, que ces substances cédées par les organes digestifs sont des produits cristalloïdes, c'est-à-dire des éléments arrivés à leur maximum d'oxydation ou qui, en tous cas, n'en sont pas bien loin. D'ailleurs, l'addition de ces produits, même s'ils étaient encore autolysables, ne pourrait pas expliquer, à elle seule, une aussi grande exagération du processus autolytique.

Nous pouvons donc admettre que le sang qui a passé par la circulation porte s'autolyse plus rapidement qu'avant son passage.

D'après les données actuelles de la science, le facteur qui intervient pour produire cette autolyse ne peut être qu'un ferment.

Donc, le sang défibriné qui a passé dans les vaisseaux du système porte s'est chargé de ferment protéolytique ; nous pouvons supposer qu'il en est de même chez un animal vivant.

Voici les résultats de quelques autres expériences, résultats comparables d'ailleurs en tous points à ceux que nous avons obtenus dans l'expérience I.

Pour ne pas allonger notre travail par des détails inutiles, nous nous contenterons de donner la différence observée entre le point de congélation du sang défibriné avant et le point de congélation obtenu après la mise à l'étuve.

	CHIENS NORMAUX			CHIENS INTOXIQUÉS	
	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV	Exp. V
Avant la circulation artificielle . .	0°,01	0	0	0	0°,02
Après 1 circulation	0°,02	—	0°,04	0°,03	—
» 2 circulations	0°,11	—	0°,04	0°,03	—
» 3 »	—	0°,04	—	0°,08	0°,04
» 4 »	—	—	—	—	—
» 5 »	—	—	0°,04	—	0°,06

D'après les expériences IV et V, faites sur des animaux intoxiqués, nous voyons que les phénomènes se passent de la même façon que chez un animal normal, ce qui était d'ailleurs à prévoir.

Dans les expériences I, II, IV, nous avons ligaturé les pédicules rénaux, c'est-à-dire que le sang défibriné n'a pas pu circuler dans les reins. Dans les expériences III, V, au contraire, les pédicules n'étant pas ligaturés, le sang pouvait circuler dans les reins. Malgré cela, les phénomènes observés ont été tout à fait comparables dans les différentes expériences

Nous pouvons conclure de ce fait que le rein ne constitue pas un émonctoire pour le ferment résorbé par le sang défibriné.

Nous avons constaté qu'il se produisait une résorption de ferment protéolytique au niveau des organes digestifs; qu'en outre, dans plusieurs analyses qu'il n'est d'ailleurs pas intéressant de rapporter ici, le sang de la circulation générale ne s'autolyse pas ou, du moins, trop peu pour qu'on puisse penser à l'existence d'une action fermentative. Le fait a d'ailleurs été observé déjà par d'autres procédés (1).

Il faut donc admettre que le ferment originaire de la cavité abdominale se fixe en un ou plusieurs points de l'organisme à mesure de sa production.

Nous avons assez naturellement pensé, par analogie avec tant d'autres faits bien connus, que le foie devait jouer le rôle de barrière pour le ferment observé, rôle sinon absolu, du moins particulièrement important.

Nous avons donc essayé de déterminer si le foie pouvait fixer ce ferment.

Comme nous ne pouvions pas songer à isoler une quantité suffisante du ferment résorbé dans les organes digestifs par le sang qui y circule, nous avons cherché si le foie pouvait fixer d'une façon appréciable un

(1) RULOT : Arch. intern. de Physiol., 1904, juillet.

ferment protéolytique spécial, facile à se procurer en quantité suffisante : la pancréatine.

Cette pancréatine s'obtient par macération pendant 24 heures, dans du sérum physiologique, de morceaux de pancréas de chien, préalablement moulu. On ajoute du toluol pour empêcher la putréfaction. La liqueur obtenue est filtrée plusieurs fois jusqu'à ce que le filtrat soit suffisamment transparent.

Dans nos expériences nous devions employer des quantités très faibles de pancréatine; c'est pourquoi nous nous contentons de moudre assez finement le tissu pancréatique et de laisser macérer ces morceaux dans du sérum physiologique; de la sorte, nous obtenons un liquide contenant de très faibles quantités de pancréatine. Pour être certain d'obtenir de la pancréatine active, nous ajoutons systématiquement un morceau de muqueuse intestinale.

Cette pancréatine est ajoutée à du sang défibriné, que nous faisons circuler dans le foie. Les proportions de pancréatine additionnées sont évidemment approximatives. Les expériences présentent leur maximum de netteté, lorsqu'on ajoute au sang, par 10 c c , la quantité de macéré qui correspond à 0,5 gr. de tissu pancréatique.

Ce sont les quantités que nous avons employées dans les expériences que nous allons relater.

Nous avons eu recours à la méthode que nous avons déjà employée pour la circulation artificielle dans l'intestin : le sang défibriné entre dans le foie par la veine porte et sort par la veine cave inférieure. On prend des échantillons avant le passage dans le foie et après un ou plusieurs passages successifs. On en détermine le point de congélation, puis on les place à l'étuve pendant 40 heures. On détermine à nouveau le point de congélation. La différence obtenue entre les deux résultats est proportionnelle à la rapidité de l'autolyse, c'est-à-dire à la rapidité de la digestion des albumines par la pancréatine ajoutée.

Voici les résultats que nous avons obtenus dans quelques-unes de nos expériences :

Expérience I.

Chien de 7,800 kilogr.

Injection de morphine : 1 gr. par kilogr.

Saignée : On utilise 200 c.c. de sang défibriné auquel on ajoute 10 c.c. d'une solution de pancréatine.

Voici la température de congélation des différents échantillons avant la mise à l'étuve et après une autolyse de 48 heures à l'étuve (35°).



	C avant l'étuve	C après l'étuve	DIFFÉRENCE
Echantillons pris avant la circulation intra-hépatique.	0°,66	0°,77	0°,11
Après 1 passage	0°,80	0°,88	0°,08
» 3 passages	0°,81	0°,84	0°,03
» 5 »	0°,86	0°,88	0°,02
» 10 »	0°,88	0°,89	0°,01

D'après cette expérience, on voit que l'autolyse du sang s'est ralentie par la circulation dans le foie, et cela d'autant plus que le nombre de passages était plus grand. Ici encore, nous observons, probablement pour la même raison que dans les expériences précédentes, un abaissement du point de congélation du sang après qu'il a circulé dans le foie ; et l'on voit nettement ici que ces substances, drainées par le sang circulant, n'ont eu aucune influence sur la valeur de l'autolyse.

Dans les expériences suivantes, nous nous contenterons de donner, pour supprimer des détails inutiles, les différences obtenues entre les points de congélation de nos échantillons obtenus avant et après la mise à l'étuve. Ces chiffres seront proportionnels à la rapidité de l'autolyse produite dans les échantillons de sang

Circulation artificielle intra-hépatique	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV	Exp. V
Echantillons pris avant la circulation intra-hépatique	0,11	0,10	0,26	0,09	0,03
» » après 1 passage	0,08	?	—	0,04	—
» » » 2 passages	—	—	—	0,02	—
» » » 3 »	0,03	—	—	0,00	0,02
» » » 4 »	—	0,06	0,08	—	—
» » » 5 »	0,02	—	—	—	0,00
» » » 6 »	—	—	0,10	—	—
» » » 7 »	—	—	—	—	—
» » » 8 »	—	0,05	—	—	—
» » » 9 »	—	—	—	—	—
» » » 10 »	0,01	—	0,04	—	?

L'examen de ces résultats montre nettement que l'autolyse du sang auquel on a ajouté un ferment protéolytique, diminue par la circulation de ce liquide dans le foie. Il faut donc admettre que le foie a fixé la pancréatine pendant son passage.

Nous pouvons admettre par analogie que le foie peut, de la même façon, fixer soit la totalité, soit la plus grande partie du ferment résorbé par le sang pendant la circulation dans le système porte.



Cette action antifermentative du foie peut, à elle seule, suffire à expliquer la différence qui existe entre l'activité autolytique du sang de la veine porte et celle du sang de la carotide. Mais il est évidemment fort possible que le foie n'accomplisse qu'en partie cette fonction antifermentative, — partie d'ailleurs la plus importante, — et que les tissus de l'animal se chargent de fixer la quantité de ferment qui a échappé à l'action des cellules hépatiques.

Nous avons vu que chez le chien intoxiqué comme chez le chien normal, il y a résorption par le sang de ferment protéolytique pendant son passage dans le système vasculaire porte.

Nous avons cherché si le foie d'un chien phosphorisé, malgré les altérations apparentes, possédait encore la faculté de fixer ces ferments.

Nous avons employé le même procédé que dans les expériences précédentes et nous avons cherché si la rapidité de l'autolyse d'un sang défibriné et chargé de pancréatine subissait des modifications après que le sang avait circulé dans le foie d'un chien intoxiqué.

Voici les résultats obtenus dans quelques expériences :

Expérience I.

Chien de 10 kilogr., ayant reçu l'avant veille 0.01 gr. de phosphore par kilogr.

Les échantillons de sang défibriné et chargé de pancréatine pris avant la circulation, puis après plusieurs passages, sont cryoscopés, puis mis à l'étuve pendant 40 h. ; on détermine ensuite à nouveau le point de congélation.

La différence obtenue entre les deux points cryoscopiques de chaque échantillon de sang est proportionnelle à l'autolyse de cet échantillon.

	C avant l'étuve	C après l'étuve	DIFFÉRENCE
Avant la circulation intra-hépat.	0,57	0,67	0,10
Après 3 passages	0,72	0,82	0,10
» 5 »	0,77	0,99	0,22
» 8 »	0,79	0,109	0,30

D'après cette expérience, nous constatons d'abord que le point de congélation des différents échantillons pris avant la mise à l'étuve s'abaisse à mesure que le sang circule un plus grand nombre de fois dans le réseau capillaire hépatique. Ici, encore, nous pouvons supposer que les éléments qui se sont ajoutés au sang pendant la circulation, sont des éléments déjà arrivés à un stade d'oxydation assez avancé, c'est-à-dire que ces substances ne s'autolysent pas ou s'autolysent peu.

Mais nous remarquons que l'autolyse du sang, sous l'influence de la pancréatine ajoutée, était proportionnelle à 10 avant la circulation; elle est



restée aussi rapide après un troisième passage. Ce fait prouve donc que le foie n'a pas fixé de pancréatine même après 3 circulations complètes.

Mais ensuite cette autolyse est devenue proportionnelle à 20, puis à 30, c'est-à-dire qu'elle est devenue 3 fois plus rapide.

Nous devons donc admettre que, non seulement le sang n'a pas cédé de pancréatine au foie, mais encore qu'il a emprunté au foie un élément qui est venu en accélérer l'autolyse.

Voici les résultats que nous avons obtenus dans nos expériences.

Nous ne donnons que les différences obtenues entre les points cryoscopiques de chaque échantillon, pris avant et après la mise à l'étuve.

Ces résultats sont proportionnels à la rapidité de l'autolyse.

	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV	Exp. V
Echantillons pris avant la circulation intra-hépat.	0,17	0,04	0,09	0,06	0,10
Après 1 passage	—	0,04	0,12	—	—
» 2 passsages	—	0,04	0,11	—	—
» 3 »	—	—	0,12	—	0,10
» 4 »	—	0,04	—	0,14	—
» 5 »	—	0,06	—	—	0,20
» 6 »	—	—	—	—	—
» 7 »	0,10	—	—	—	—
» 8 »	—	—	—	0,10(?)	0,30
» 9 »	—	—	—	—	—
» 10 »	0,13	—	—	—	—

Conclusions.

De ces expériences, nous nous croyons en droit de tirer les conclusions suivantes :

1° A l'état normal, le sang qui baigne les organes abdominaux enlève à ceux-ci une certaine quantité de ferments. Cette résorption s'exécute, probablement dans des proportions analogues, chez les animaux empoisonnés par le phosphore.

2° A l'état normal, le sang, enrichi des ferments qu'il a puisés dans la circulation gastro-intestinale, les abandonne complètement ou à peu près complètement dans le foie. La question de savoir si ces ferments se fixent simplement dans le foie, ou s'ils y sont détruits, demande encore, pour être élucidée, des expériences. Cependant, si l'on pense à la facilité avec laquelle le foie s'autolyse, même à l'état normal, on est en droit de croire que la destruction de ces ferments, si elle a réellement lieu, est, tout au moins, incomplète.

3° Le foie d'un animal intoxiqué par le phosphore a perdu la propriété



de fixer (ou de détruire?) les ferments qui lui arrivent de la circulation gastro-intestinale; ce fait est hors de conteste au moins pour la pancréatine introduite artificiellement dans la veine porte.

4° Si l'on tient compte de ces deux faits bien établis, que le foie normal s'autolyse moins complètement que le foie phosphorisé et que le foie phosphorisé laisse passer dans la veine cave à peu près la totalité du ferment introduit par la veine porte, alors qu'on ne retrouve pas ce ferment dans la veine cave après passage dans un foie normal, il devient évident que le foie normal détruit, au moins en partie, le ferment, tandis que le foie phosphorisé ne peut rien contre lui. Si, en effet, le foie normal se bornait à fixer le ferment sans le détruire ou le neutraliser, après la mort, le foie normal devrait s'autolyser plus rapidement que le foie phosphorisé qui ne fixe pas ou presque pas le ferment venant par la veine porte.

§ 2. RECHERCHES SUR L'ALTÉRATION DE LA FONCTION GLYCOGÉNIQUE DU FOIE ET CONCLUSIONS.

Il ressort donc de cela que la cellule du foie a subi tout au moins une paralysie fonctionnelle qui ne lui permet plus de neutraliser l'action des ferments et de fixer ceux-ci lors de leur passage. Nous verrons plus tard quelle importance ce fait joue dans la pathogénie de l'intoxication phosphorée.

Mais avant d'aller plus loin, il est bon de se demander s'il ne s'agit là que d'une simple altération fonctionnelle, si le trouble n'est pas plus profond et s'il ne s'adresse pas à l'activité de la cellule hépatique tout entière.

A côté de la fonction inhibitrice des ferments, fonction que nous venons de mettre en lumière, on connaît très bien une autre fonction du foie, qui consiste dans la fixation des corps hydrocarbonés sous forme de glycogène dans l'organe lui-même. On sait, depuis longtemps, que cette fonction est altérée dans l'intoxication phosphorée, en ce sens que, dès les premiers jours de l'intoxication le glycogène disparaît complètement du foie (KAUFHOLTZ(1), KONIKOFF(2), ROSENBAUM(3).

D'autre part on a signalé parfois au cours d'intoxications phosphorées

(1) KAUFHOLTZ : *Ueber das Verhalten des Leberglykogens und Blutzuckers nach Ph.-Vergift.* Inaug. Dissert., Würzburg, 1898.

(2) KONIKOFF : *Ueber den Einfluss gewisser Agentien auf Menge des Glykogens in der Leber.* Jahresber. der Tierchemie, 6, 189, 1876.

(3) ROSENBAUM : *Untersuchungen über den Kohlenhydratbestand des tierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsen, Phosphor, Strychnin, Morphin, Chloroform.* Dissert. Dorpat, 1879.



une glycosurie passagère (v. JACKSCH(1)) et l'on est en droit de se demander si la raison de la rareté de cette glycosurie ne tient pas précisément à l'inanition des individus intoxiqués. Cette inanition empêche précisément l'apport de matériaux générateurs du glycogène dans le foie et de glycose dans les urines.

C'est en nous basant sur ces considérations, que nous avons réalisé les expériences suivantes qui nous paraissent montrer à toute évidence l'altération de la fonction glycogénique de la cellule hépatique.

Nous avons journellement injecté à 3 lapins normaux deux grammes de glycose par kilogr. L'analyse des urines ne permettait de déceler aucune trace de glycose au polarimètre. Les lapins furent intoxiqués et continuèrent à recevoir la même dose de glycose en injection; pendant les trois jours de survie des lapins, on ne put déceler aucune trace de glycose dans les urines. Il faut donc admettre que les lapins, malgré l'intoxication, avaient sinon transformé en glycogène, du moins utilisé la glycose qui leur était donnée chaque jour.

Par contre, si l'on injecte de la saccharose, celle-ci, brûlée chez l'animal normal, se retrouve en partie dans l'urine de l'animal intoxiqué.

Voici les résultats que nous avons obtenus par le dosage du sucre contenu dans l'urine de 3 lapins en expérience, qui recevaient chaque jour 2 grammes de saccharose par kilogr. Les résultats sont donnés par kilogramme d'animal.

Date		Lapin I	Lapin II	Lapin III
1	Après injection de 2 gr. par kgr.	0	0	0
2	Après intoxication et 2e injection	0,30	0,30	0 35
3	» » 3e »	0,435	0,40	mort
4	4e »	mort	mort	

Ces résultats ne permettent d'ailleurs pas de tirer une conclusion au sujet des modifications de la fonction glycogénique. On admet en effet depuis les expériences de VOIT (1892) que la saccharose ne provoque de dépôts abondant de glycogène dans le foie, que si elle a été préalablement transformée dans l'intestin en dextrose et en levulose, tandis qu'elle est presque sans action quand on l'injecte sous la peau.

Nous avons essayé de confirmer les opinions des auteurs qui ont signalé la disparition du glycogène dans le foie et la cessation de sa production.

(1) VON JACKSCH : *Beitrag zur Kenntniss der akuten Ph.-Vergiftung*. Deutsch. med. Wochenschrift, 1893, N° 1.



Nous avons réalisé ces expériences sur 3 jeunes chiens qui n'avaient reçu que du lait comme nourriture.

Deux d'entre eux sont intoxiqués.

Le 1[er] (normal) et le 2[me] (intoxiqué) sont sacrifiés après 45 heures de jeûne. Le 3[me] (intoxiqué) est sacrifié après avoir absorbé 80 gr. de lait.

On extrait le glycogène hépatique et on le transforme en glycose qu'on dose au polarimètre.

Voici les résultats obtenus pour 100 gr. de foie chez chacun des animaux en expérience :

Chien I (normal et à jeûn)	0,192 gr.
Chien II (intoxiqué et à jeûn)	0 gr.
Chien III (intoxiqué)	0 gr.

Nous pouvons conclure de ces expériences que le chien normal à jeûn a utilisé en 45 heures la presque totalité de son glycogène; chez le chien intoxiqué et à jeûn, on n'en trouve plus de trace pas plus que chez le chien intoxiqué qui n'a pas été mis à jeûn, ce qui est conforme aux opinions des auteurs précités.

Cette altération de la fonction glycogénique du foie, nous amène à poser une autre question, pour laquelle, malheureusement, nous n'avons pu trouver de solution expérimentale. Nous voulons parler de la signification de la présence dans le foie intoxiqué d'une plus grande quantité de graisse qu'à l'état normal. Il n'est plus guère douteux, après les expériences de LEBEDEFF et de ROSENFELD, entre autres, que la majeure partie de cette graisse soit de la graisse transportée des dépôts qui existent normalement dans l'organisme. Mais la signification de ce transport est-elle bien celle que lui attribue ROSENFELD? Le foie, ayant épuisé ses réserves albuminoïdes et glycogéniques, est-il forcé d'appeler à la rescousse la graisse déposée en d'autres points? ROSENFELD est disposé à l'admettre; mais il ne donne de son opinion que des raisons théoriques qui ne nous paraissent pas suffisantes.

Ne serait-il pas étonnant qu'une cellule qui a perdu deux propriétés aussi importantes que celles que nous venons d'examiner, ait conservé la propriété d'exagérer l'utilisation qu'elle fait normalement de la graisse? Ne serait-il pas étonnant de lui voir exercer sur la graisse une sorte d'attraction, de chimiotaxisme, d'action précipitante, pour reprendre à la fois les interprétations de LUBARSCH et de ROSENFELD? N'y a-t-il pas lieu, au contraire, par voie d'analogie, de conclure que l'inactivité de la cellule du foie vis-à-vis des ferments et vis-à-vis des substances glycogéniques,



a son pendant dans une inactivité de cette même cellule vis-à-vis de la graisse ?

Ne serait-il pas plus logique d'imaginer que la cellule du foie, pouvant toujours recevoir de la graisse par la circulation porte, n'est plus capable de l'élaborer, de l'oxyder ou de la transformer en hydrate de carbone? (SEEGEN). Nous savons que cette question de l'élaboration de la graisse par le foie, que l'on comprenne sous ce nom l'oxydation directe, le déversement de la graisse dans les veines sus-hépatiques ou sa transformation en glycogène, est encore une des plus discutées à l'heure actuelle; mais nous ferons remarquer que ROSENFELD lui-même, dans son interprétation, est forcé de recourir à un mécanisme hypothétique également : la combustion de la graisse par la cellule hépatique. Nous voulons bien admettre cette intervention; mais, dans notre idée, ce serait une paralysie de cette activité comburante qui favoriserait l'accumulation de la graisse dans le foie, tandis que, pour ROSENFELD, l'exagération de cette activité servirait de primum movens pour le passage de la graisse des dépôts dans le foie.

Dans notre hypothèse les choses se passeraient donc de la façon suivante : la circulation portale amènerait dans le foie, comme à l'état normal, la graisse. Mais, tandis que, chez l'animal normal, la cellule du foie aurait conservé la propriété d'élaborer la graisse et de la faire disparaître en l'utilisant d'une façon quelconque, cette propriété serait perdue par la cellule hépatique intoxiquée.

Si l'on admet cette manière de voir, la cellule hépatique aurait donc perdu trois au moins de ses propriétés : la propriété antifermentative, la propriété glycogénique et la propriété lipolytique (?).

Dès lors, il est possible de répondre à la question que nous posions dans le début de ce travail : la lésion primitive, le phénomène initial de la dégénérescence graisseuse du foie est-il constitué par l'apparition, dans cet organe, d'une plus grande quantité de ferment, ou bien, au contraire, ne doit-on pas admettre que le phosphore comme tel, ou sous forme d'un dérivé encore inconnu, tue d'abord la cellule du foie ou trouble sa fonction, la rendant ainsi plus accessible à l'action du ferment ? Dans ces conditions est-il nécessaire d'admettre que la quantité de ferment autolytique intrahépatique soit augmentée ? Ne suffit-il pas d'admettre que la cellule du foie, moins résistante ou morte, est plus facilement attaquée par les ferments autolytiques et fournit plus de molécules de désintégration que la cellule normale ?

On peut affirmer que la lésion primitive, le phénomène initial de



l'intoxication phosphorée est constitué, si pas par la mort, au moins par une paralysie fonctionnelle de la cellule du foie, paralysie qui se traduit par une annihilation ou une altération des fonctions antifermentatives, glycogénique et peut-être aussi lipolytique.

En ce qui concerne la paralysie de la fonction antifermentative, il est également certain que, non seulement le foie phosphorisé est incapable de détruire ou de paralyser les ferments qu'il reçoit par la circulation portale, mais qu'il en emmagasine une plus grande quantité que le foie normal. Il lui devient ainsi possible d'en céder aussi une plus grande quantité au sang qui le quitte par les veines sus-hépatiques.

Pathogénie des lésions anatomiques de l'intoxication phosphorée aiguë.

Les lésions anatomiques les plus caractéristiques de l'intoxication phosphorée, sont certainement constituées par les dégénérescences graisseuses, non seulement celle du foie, mais aussi celle d'autres organes, les reins, le cœur, les muscles. Les hémorrhagies que l'on rencontre souvent en différents points de l'économie, sont certainement secondaires et s'expliquent, soit par la fluidité du sang, soit plus vraisemblablement, comme l'admettent CORIN et ANSIAUX, par la dégénérescence, la friabilité des parois vasculaires. La lésion anatomique essentielle est donc la dégénérescence graisseuse des organes. Nous sommes maintenant en possession de données suffisantes pour interpréter l'origine de cette stéatose, non seulement dans le foie, mais aussi dans les autres organes.

On peut résumer les principales de ces données en disant que l'animal empoisonné par le phosphore est, en quelque sorte, et à cause de cet empoisonnement, intoxiqué par les ferments digestifs que l'organisme élabore à l'état normal.

Cette intoxication est rendue possible par une lésion primitive, inaccessible à nos moyens d'investigation optique, lésion qui consiste dans la mort ou la paralysie fonctionnelle des cellules du foie. Ces cellules qui, à l'état normal, détruisent ou fixent la plus grande partie des ferments leur amenés du tube digestif par la circulation portale, ont perdu cette propriété; elles ne peuvent plus les détruire, elles ne peuvent plus aussi complètement les fixer et une partie de ces ferments, partie plus grande qu'à l'état normal, passe au travers du foie et vient exercer son action sur les autres organes.

Présentée de cette façon, l'intoxication phosphorée suppose un certain nombre de faits physiologiques et pathologiques que nous croyons avoir



établis au cours de ce travail et que nous allons récapituler, synthétiser dans les lignes suivantes :

L'organisme normal élabore, dans les parois du tube digestif et dans certaines glandes annexes, des ferments jouissant de la propriété de scinder les molécules complexes qui lui sont fournies par l'alimentation, en molécules plus simples : ferments diastatiques, amylolytiques, protéolytiques, lipolytiques, etc. On conçoit que ces ferments ne soient pas simplement déversés comme tels dans la cavité du tube digestif, mais qu'une partie de ces ferments soit résorbée par la circulation glandulaire et soit ainsi entraînée dans la circulation portale. Cette particularité, difficile à mettre en évidence, si l'on se borne à extraire du sang circulant dans la veine porte, devient tout à fait manifeste si l'on fait repasser plusieurs fois le même sang par la circulation du tube digestif. En d'autres termes, si l'on suppose que du sang passant une seule fois dans les vaisseaux du tube digestif, n'y recueille qu'un milligr. d'un ferment quelconque, si ce sang repasse dix fois consécutives dans ces vaisseaux, il pourra en recueillir dix milligr. ou un peu moins Dix milligr. peuvent manifester leur action mieux qu'un milligr. Ces très petites quantités de ferments passent par la veine porte dans le foie et sont plus ou moins complètement fixées dans cet organe. Quelle est exactement la nature et l'intensité de cette fixation ?

Certains faits nous permettent de croire que cette fixation est, pour partie au moins, une destruction. Mais nous sommes aussi disposé à admettre qu'à côté de cette destruction il se produit une espèce de fixation de certains de ces ferments, et que, localisés dans le foie, ils continuent à exercer leur action spécifique. C'est de la persistance de cette action spécifique que proviendraient, au moins pour partie, certains des éléments de désintégration de l'albumine ou des hydrocarbonés que l'on retrouve dans les excreta physiologiques ou pathologiques. Dès maintenant se pose cependant l'importante question de savoir si tous les ferments dissociants que l'on trouve dans le foie proviennent exclusivement des matériaux que lui fournit la veine porte. Nous ne pensons pas que l'on puisse aller aussi loin en se basant sur nos seules expériences. Il serait exagéré, à la suite d'observations aussi peu nombreuses et qui n'ont pas laissé que de modifier le physiologisme de l'organe, d'affirmer que les cellules du foie sont privées de facultés dissociantes, digestives, que l'on concède à la plupart des cellules vivant isolées ou même en groupes.

Il n'en est pas moins vrai que le fait de l'autolyse si considérable du foie conservé aseptiquement est une circonstance qui plaide en faveur de

la rétention à l'état actif de ferments provenant du tube digestif, surtout si l'on rapproche ce fait de cet autre que le foie est le premier organe placé sur la circulation de retour de l'intestin.

En tous cas, qu'il s'agisse de fixation ou de destruction des ferments, cette propriété n'est qu'un des côtés de la propriété antitoxique du foie mise en lumière par les travaux de HEGER, de SCHIFF, de JACQUES, de BUYS, de GLEY, de CAMUS et de ROGER (1), pour ne citer que ces auteurs.

Nos expériences, tout en démontrant le rôle fixateur du foie vis-à-vis des ferments provenant du tube digestif, n'excluent pas la possibilité pour une faible partie de ces ferments, de passer au delà de la barrière que leur oppose cet organe. Il ne faut pas oublier que le procédé que nous employons (cryoscopie), pas plus que les autres procédés destinés à doser l'autolyse, n'est qu'un procédé d'évaluation approximative. De faibles différences dans la concentration moléculaire d'un liquide peuvent très bien rester masquées. Nous n'en voulons pour preuve que le fait d'une autolyse à peu près égale dans le sang de la carotide et dans celui de la veine porte, si l'on se borne à recueillir celui-ci dans les conditions physiologiques.

L'autolyse que l'on constate dans la plupart des tissus conservés aseptiquement est un argument que l'on peut invoquer aussi en faveur du passage de petites quantités de ferments au delà de la barrière hépatique. Nous faisons à ce sujet les réserves que nous avons déjà faites à propos de l'autolyse du foie; nous ne voulons pas nier que des cellules d'organes même très différenciés ne puissent jouir *per se* de propriétés digestives; mais nous pensons qu'une partie des propriétés de ce genre que l'on constate chez elles après la mort, sont dues précisément à la fixation des ferments par des cellules. Cette fixation incessante est une des raisons pour lesquelles on ne peut jamais constater d'autolyse bien nette dans le sang. Encore l'autolyse insignifiante que l'on y observe est-elle attribuée avec raison par RULOT (loc. cit.) à l'action des leucocytes, cellules se rapprochant comme activité des êtres unicellulaires et auxquelles, par conséquent sont dévolues aussi bien des fonctions de dissociation que de synthèse.

Cette fixation incessante des ferments par les organes ne serait-elle non plus qu'un des côtés des propriétés antitoxiques ou tout au moins fixatrices

(1) HEGER : Cité par RICHET. Dictionn. de Phys. (Foie); SCHIFT : Cité par ROSENFELD. Ergebnisse der Physiol., 1902; JACQUES : *Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie*. D. Bruxelles, 1880); BUYS : *Contribution à l'action distinctive exercée par le foie sur certains alcaloïdes*. Ann. Soc. royal. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles, 1895, IV, 73; GLEY : *Action du foie sur la cocaïne*. B. B., 1891, 560; ROGER : *Action du foie sur les poisons*. D. Paris, 1894, 236.



des organes vis-à-vis des poisons injectés dans le sang (expériences de HEYMANS et de ses élèves)(1).

Ces faits étant acquis, comment agit le phosphore? Nous avons déjà dit plus haut que si son action parait anatomiquement plus intense sur le foie que sur les autres organes, cela ne signifie pas fatalement qu'il exerce sur cet organe une action effective; cela veut dire que le foie est, au point de vue des résultats ultimes de l'intoxication, au point de vue de l'empoisonnement par les ferments, l'organe le plus important.

Si l'on admet l'action élective, il est évidemment loisible de dire que, quelle que soit la voie d'introduction du poison, il arrivera quand même au tissu hépatique. Mais si l'on admet cette action élective, même en admettant que le sang déverse continuellement une quantité plus considérable de ferments dans les divers organes, il est difficile de comprendre que, sur ces organes eux-mêmes, l'autolyse puisse s'exercer pendant la vie.

Or, des recherches anatomiques de tous les auteurs modernes, il semble bien résulter que, pour la plupart des organes (exception faite du foie et du cœur), ce qu'on appelle dégénérescence graisseuse est, en tous points superposable à la dégénérescence graisseuse que l'on observe dans les organes conservés aseptiquement après la mort. Si l'on admet que ces organes ont conservé leur intégrité fonctionnelle, il est plus difficile d'expliquer qu'ils puissent être accessibles à l'autolyse pendant la vie. Si l'on admet, au contraire, qu'ils sont, comme le foie lui-même, touchés par le phosphore, on comprend qu'ils soient plus facilement autolysés, même pendant la vie. Nos recherches ne nous permettent évidemment pas de nous prononcer d'une façon absolue dans un sens ou dans l'autre; mais leurs résultats s'expliquent tout aussi bien si l'on n'attribue pas au phosphore une vertu de sélection mystérieuse qui ne fait que compliquer le problème sans fournir une meilleure interprétation de ce que nous avons observé.

Ainsi comprise, l'action du phosphore ne serait qu'un cas particulier d'un ensemble d'intoxications par des métalloïdes (arsenic, par exemple) ou des métaux (mercure) et même par des corps plus complexes (alcool, chloroforme, isosafrol), etc., qui ont tous comme caractère commun d'être ce qu'on appelle des poisons protoplasmatiques, c'est-à-dire des poisons tuant ou paralysant le protoplasme sans en modifier les caractères anatomiques tangibles. En fait, l'on observe dans ces empoisonnements une série de lésions anatomiques que l'on a réunies sous le nom générique

(1) DE CROLLY : Arch. de Pharmacod., III et V.



de dégénérescence parenchymateuse et que les données de notre travail permettent, sans trop de présomption de considérer comme étant aussi les résultats d'une autolyse, d'une intoxication par les ferments.

Que faut-il entendre exactement maintenant par dégénérescence graisseuse?

Nous avons vu les arguments que ROSENFELD, après LEBEDEFF, invoquait en faveur de la théorie du transport, et ces arguments, il les invoque aussi pour le cœur. Pour les reins, à son sens, la dégénérescence serait, dans le phosphorisme et dans toutes les autres affections dans lesquelles on la rencontre, une simple modification d'aspect produite par l'autolyse; il n'y aurait pas de graisse créée; il y aurait simplement manifestation « optique » de la graisse précédemment dissoute dans le protoplasma ou trop finement émulsionnée pour que l'on puisse la constater au microscope. D'après les expériences plus récentes de WALDEVOGEL et de TINTEMANN, au contraire, il y aurait, dans un certain sens, néoformation de graisse. Dans le protoplasma apparaîtrait, en plus grande quantité, du protagon qui se manifesterait sous forme de granulations réfringentes (tuméfaction trouble) puis, aux dépens de ce protagon, se formerait de la lécithine; mais cette lécithine disparaitrait peu à peu pour se transformer par voie de scission puis de synthèse en graisse proprement dite. Nous ne possédons personnellement aucun argument pour ou contre cette théorie et ces faits. Qu'il nous suffise de dire que ces faits ne sont pas, à proprement parler, des faits indiquant la transformation de l'albumine en graisse, au sens que donnait BAUER à cette idée. Ils signifient simplement que des corps *albuminoïdes* complexes, tenant en composition une graisse toute faite, la lécithine, l'abandonneraient à l'autolyse dans l'intoxication phosphorée. Ce ne serait donc pas là une dégénérescence graisseuse sensu strictiori, mais une espèce de récupération de la graisse aux dépens des substances avec lesquelles elle était combinée.

Quoi qu'il en soit, si ROSENFELD est forcé d'admettre l'autolyse pour les reins, on ne voit pas pourquoi cette autolyse ne serait pas, en partie au moins, la cause de la dégénérescence graisseuse du foie et du cœur. Il y aurait ainsi superposition de deux causes, la première, l'autolyse, constituant en quelque sorte le premier stade, la seconde, l'infiltration graisseuse, venant s'ajouter aux effets de la première.

En résumé, dans l'état actuel de nos connaissances, l'intoxication phosphorée est anatomiquement et physiologiquement une intoxication par les ferments. Ces ferments déterminent une fonte des matières albuminoïdes constituant la cellule. Cette fonte aboutit au tableau anatomique

de la dégénérescence graisseuse, soit qu'elle fasse apparaître des substances grasses qui préexistaient dans la cellule, sous forme de très fine émulsion, de dissolution ou de combinaison (reins, muscles ?), soit que, à ces substances grasses viennent s'ajouter d'autres graisses provenant de dépôts éloignés et que ces organes ne sont plus à même d'utiliser comme matériaux de combustion immédiate (ou qu'ils appellent pour suppléer à l'insuffisance de leurs réserves, comme le veut ROSENFELD).

Aus dem pharmakologischen Institute zu Wien.

Pharmakologische Wirkungen der Usninsäure

von

Dr med. TOMOTARO ISHIZAKA,
aus Japan.

Eine Flechte, Usnea longissima genannt wird schon seit langer Zeit in Japan und China als ein Volksmittel bei allen möglichen Krankheiten verwendet. Vor kurzem hat Dr R. Ishizu, Assistent des pharmazeutischen Institutes der Universität zu Tokio, aus der genannten Flechte verschiedene Substanzen rein dargestellt. Dabei ergab sich, dass eine dieser Substanzen ganz mit der schon bekannten Usninsäure übereinstimme. Mit dieser, die mir Herr Dr Ishizu freundlichst überliess, stellte ich unter der Leitung von Herrn Geheimrath Prof. Dr H. Meyer und der Unterstützung von Herrn Prof. Dr O. Loewi einige Untersuchungen an.

Reine Usninsäure ist in Wasser schwer löslich, deshalb habe ich bei meinen Versuchen das Natronsalz verwendet, das in der Konzentration von 1 : 100 in Wasser löslich ist.

Wirkungen an Fröschen.

Wenn man einem Frosche 5—10 mgr. usninsaures Natrium subkutan injiziert, sieht man nach kurzer Zeit, dass die willkürlichen Bewegungen nachlassen, die Respiration flach und unregelmässig wird, und die Frequenz derselben sich vermindert. Dann kommt es zu vollständigem Atemstillstand, während andere willkürliche motorische Apparate noch nicht das Bild völliger Lähmung zeigen. Die Reflexerregbarkeit für mechanische Reize verschwindet lange nicht. Wenn das Tier anscheinend

schon völlig gelähmt ist, schlägt das Herz, zwar schwächer und langsamer, aber verhältnismässig noch lange Zeit, bis auch es im erschlafften Zustande stillsteht.

Nach der anscheinend vollkommenen motorischen Lähmung verursachen Reizungen mit dem Induktionsstrom am Rückenmark, N. ischiadicus und Wadenmuskeln jedesmal deutliche tetanische Zuckungen der betreffenden Beine; *daraus geht hervor, dass die Ursache der motorischen Lähmung in den höheren Teilen, d. h. in dem Gehirn liegt.*

Die Muskelbündel an der Injektionsstelle schrumpfen ein, werden starr, verlieren ihre Erregbarkeit, und die Querstreifen werden undeutlich. Man kann letztere Veränderung auch leicht sehen, wenn man unter dem Mikroskop den zerzupften Muskelfasern mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellte 0 25 $^{0}/_{0}$-ige Lösung usninsauren Natriums zusetzt. Der motorische Nerv verliert ebenfalls seine Erregbarkeit, wenn er mit dem Gifte in direkte Berührung kommt.

Auf das durch die Usninsäurevergiftung in schlaffem Zustande stillstehende Herz wirkt Atropin gar nicht, dagegen ruft jeder mechanische Reiz an der Kammer eine Systole derselben hervor. Um die Wirkung am isolierten Herzen des Frosches zu studieren, verwendete ich den WILLIAMS'schen Apparat. Wie folgende Versuche zeigen, tritt bei der Applikation der sehr verdünnten Lösung des Giftes (1 : 1,000,000) nach einigen Minuten definitiver Herzstillstand ein, der nach Ausweis vieler Versuche weder durch Auswaschen des Herzens mit RINGER'scher Flüssigkeit noch durch Zusatz verdünnter Physostigminlösung zur Aussenflüssigkeit aufgehoben wird.

I. Versuch.

6. Juni 1905.

Rana esculenta. Williamsapparat. Ringer's Flüssigkeit.

Das Niveau beider Reservoire, von denen eines mit vergifteter und das andere mit normaler Ringerscher Flüssigkeit gefüllt ist, steht, durch Mariottesche Einrichtung konstant gehalten, 13,5 cm. höher als die Herzkammer. Der Abstand zwischen der Ausflussöffnung der durch das Herz zirkulierenden Flüssigkeit und der Kammer beträgt 14 cm.

Zeit	Ausflussmenge der Flüssigkeit in einer Minute (c.c.)	BEMERKUNGEN
4 h. 08′	3,4	
4 h. 12′	3,7	
4 h 14′	4,2	
4 h. 16′	4,9	
4 h. 18′	4,2	
4 h. 19′		Mit der 0,001 $^{0}/_{00}$-igen in Ringerscher Flüssigkeit hergestellten Lösung des usninsauren Natriums durchströmt.

Zeit	Ausflussmenge der Flüssigkeit in einer Minute (c.c.)	BEMERKUNGEN
4 h. 20′	4,2	
4 h. 21′	3,8	
4 h. 22′	0,4	
4 h. 22′ 30″	0	
4 h. 25′		Die Aussenflüssigkeit wird mit sehr verdünnter Physostigminlösung versetzt.
4 h. 30′	0	
4 h. 35′	0	

Da während der Behandlung mit usninsaurem Natrium bemerkt wurde, dass eine ziemlich konzentrierte Lösung desselben mit Kalklösung weisse flockige Niederschläge bildet, prüfte ich, ob das Kalzium auf die Usninsäure mehr oder minder entgiftend wirkt, wie es bei der Oxalsäurevergiftung der Fall ist.

II. Versuch.

8 Juni 1905.

Anordnung wie oben. Nur wurde diesmal Ringersche Flüssigkeit, welche 0,1 °/₀₀ CaCl mehr enthält, gebraucht.

Zeit	Ausflussmenge der Flüssigkeit in einer Minute (c.c.)	BEMERKUNGEN
4 h. 36′	3,1	
4 h. 42′	2,9	
4 h. 48′	5,3	
4 h. 53′	6,0	
5 h. 00′	6,0	
5 h. 02′ 30″		Mit der 0.001 °/₀₀-igen Lösung des usninsauren Natriums durchströmt, welches in der 0,1 °/₀₀ CaCl mehr enthaltenden Ringerschen Flüssigkeit gelöst wurde.
5 h. 04′	5,8	
5 h. 06′	5,2	
5 h. 07′	4,8	
5 h. 08′ 30″	3,8	
5 h. 10′	2,0	
5 h. 11′	0	Die Herzkammer dehnt sich stark.
5 h. 12′		Mit der Ringerschen Flüssigkeit gespült, welche 0,1 °/₀₀ CaCl mehr enthält.
5 h. 15′	0,2	
5 h. 16′	0	

Die Ergebnisse dieses Versuches zeigen uns, dass die Applikation des Kalksalzes den Stillstand des Herzens verzögert.

Ueberdies stellte ich mittelst der ENGELMANN'schen Doppelsuspensionsmethode fest, dass bei der Usninsäurevergiftung das Schlagtempo für Vorhof und Ventrikel ganz verschieden wird. Zuerst werden die Schläge der Kammer unregelmässig und die Frequenz derselben vermindert; schliesslich geht der Stillstand der Kammer dem des Vorhofes voraus.

Aus den oben angeführten Gründen können wir schliessen, dass die Usninsäure auf motorische Apparate des Herzens lähmend wirkt in ähnlicher Weise, wie es vom Chloral, Jodal und vielen anderen Giften bekannt ist.

Wirkung an Fischen.

(Diese Versuche habe ich bereits in Tokio gemacht.)

Die Usninsäure hat auch als Fischgift heftige Wirkungen wie manche Substanzen, welche in die Gruppe des Pikrotoxins und Sapotoxin gehören.

KONZENTRATION des USNINSAUREN NATRIUMS	Zeitdauer vom Anfang der Giftwirkung bis zum Tode			
	KARPFEN	GOLDFISCHE	AALE	SCHMERLE
1 : 10000	26 Minuten	41 Minuten	31 Minuten	50 Minuten
1 : 30000	45 »	1 Std.	1 Std.	1 Std. 10 Min.
1 : 60000	55 »	1 Std. 2 Min.	—	1 Std. 15 Min.
1 : 100000	40 »	50 Minuten	1 Std. 45 Min.	1 Std. 40 Min.
1 : 300000	1 Std. 5 Min.	2 Std.	2 Std. 30 Min.	4 Std. 50 Min.
1 : 600000	3 Std. 22 »	4 Std. 30 Min.	4 Std. 35 Min.	Nach 22 Std.

Wirkungen an Warmblütern.

Die minimale tötliche Dosis des usninsauren Natriums, in die Ohrvenen von Kaninchen injiziert, beträgt za. 0,04—0,05 gr per kgr. Körpergewicht. Bei Applikation dieser Dosis werden die Atemexkursionen anfangs sehr gross ohne merkliche Zunahme der Frequenz, dann vermindert sich letztere bedeutend, schliesslich hört die Athmung auf, wobei manchmal heftige klonisch-tonische Krämpfe und reichliche Harnentleerungen stattfinden. *Nach dem Atemstillstande schlagen Vorhof und Kammer noch eine gewisse Zeit lang rhythmisch, der N. ischiadicus uud die Skelettmuskeln reagieren auf elektrischen Reiz.*

Bei subkutaner Anwendung des Giftes liegt die minimal tötliche Dose zwischen za. 0,08—0,1 gr. pro kgr. Körpergewicht. Dabei beobachtet man Folgendes :

Im Anfangsstadium sitzt das Tier völlig ruhig, später tritt hochgradige Dyspnoë ein; gleichzeitig kommt es zu Symptomen zentraler Lähmung : das Tier liegt da mit ausgestreckten Beinen und ist nicht im Stande, die normale Stellung einzunehmen, schliesslich tritt der Tod nach einem Tage ein. In den Harnkanälchen der Nieren des vergifteten Tieres waren Kalkkrystalle nicht nachweisbar.

Weitere Versuche über die Wirkung intravenöser oder subkutaner Injektion des usninsauren Natriums wurden am aufgebundenen mit

Urethan narkotisierten Kaninchen angestellt, dessen Trachea mittelst zwischengeschalteter 5 l. Flasche mit MAREY's Tambour, dessen A. carotis mit dem Hg. Manometer in Verbindung stand. Dabei ergab sich wie oben, dass sich die Amplitude der Atembewegungen ausserordentlich vermehren, während die Atem- und Pulsfrequenz sowie der Blutdruck entweder ganz unbeinflusst bleiben oder nur geringe Veränderungen zeigen. Wenn die injizierte Menge eine tötliche Dosis erreicht hat, wird die Atmung flacher und weniger frequent, bis vollkommener Respirationsstillstand eintritt; dann vermindert sich auch die Pulsfrequenz und der Blutdruck sinkt. Vorherige beiderseitige Vagusdurchschneidung ändert nichts am Bild.

Die Ursache der Verminderung der Atemfrequenz im letzteren Stadium ist also auf eine Lähmung des Atemzentrums zurückzuführen, welches anfangs wahrscheinlich gereizt wird.

Einmal habe ich in den Konjunktivalsack der Taube 1 %-ige Lösung des usninsauren Natriums geträufelt; dabei trat deutliche Hyperämie der Konjunktiva ein, aber keine nachweisbare Veränderung an der Pupille.

Kurz zusammengefasst ergeben sich folgende Resultate :

1. *Die Usninsäure verursacht an Kalt- sowie an Warmblütern zentrale motorische Lähmung.*

2. *Die Substanz wirkt in späterem Stadium der Vergiftung auf die Respirationszentren der Kalt- und Warmblüter lähmend, und scheint anfangs bei Warmblütern diese Zentren zu reizen, während diese Erscheinung bei Kaltblütern fehlt.*

3. *Bei Fröschen ruft dieses Gift diastolischen Stillstand des Herzens hervor, was auf einer Lähmungs einer motorischen Apparate beruht; bei Warmblütern findet dagegen kein primärer Einfluss auf das Zirkulationssystem statt.*

4. *Die Usninsäure hat eine lokale Wirkung, sie wirkt töllich auf gewisse lebende Organelemente, wie die Nerven und die Muskeln.*

5. *Auch als Fischgift zeigt diese Säure eine ungemein heftige Wirkung.*

Wien, Juli 1905.

Encore sur la désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium.

Réponse au mémoire du Dr L. De Busscher

PAR

LE PROF. F. A. FODERÁ.

Dans le fasc. III—IV de T. XIII de ce même journal, a paru un mémoire qui a pour titre « Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium », qui voudrait être une critique à mon travail sur la *Funzione antidotica del permanganato di potassio,* par lequel j'ai ouvert, il y a deux ans (juillet 1903), un cycle d'études sur l'oxygène actif considéré comme antidote et contre-poison physiologique.

Le mémoire, qui porte la signature du Dr L. De Busscher, a été élaboré sur des expériences faites dans l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de Gand, sous la direction du Prof. Heymans et du Dr De Busscher, par les Drs Rob. Schinkel et Gr. Verheyen.

Je devrais être hautement flatté de me voir attaquer par toute une élite de savants, si je n'apercevais tout de suite quelque peu d'ironie dans le titre de panégyrique (donné à mon travail), *peu mérité* (si les objections qu'on me fait fussent exactes), si pas *assez récent* pour être contredit, à la distance de presque deux ans, sur la base d'expériences, dont les *protocoles* avaient été relégués *au fond d'un tiroir dans un oubli,* que l'extenseur de la note critique appelle seulement *relatif.*

Il est vrai qu'à déterminer la publication du mémoire a concouru aussi un travail du Dr Moor; mais ce travail aussi n'est pas certainement assez récent, car il a paru en novembre 1903(1).

(1) Le fasc. III—IV de t. XIII de ce journal, où a paru le mémoire en discussion, m'a été envoyé par le Laboratoire de matière médicale de Palerme, et je l'ai reçu le 1er du mois courant.

Je ne sais pas quand le dit fascicule a été publié, mais certes cela n'a pu se faire avant la fin de 1904, car un des travaux qui y ont paru à la date de septembre 1904.

J'entre maintenant dans la partie substantielle du mémoire du Dr L. DE BUSSCHER.

La question qu'on a proposée aux Drs SCHINKEL et VERHEYEN a été la suivante : Des animaux, ayant reçu une dose mortelle de morphine, peuvent-ils être sauvés par l'ingestion subséquente d'une dose non mortelle de permanganate de potassium?

Je ne sais pas assez comprendre cette *dose non mortelle* de permanganate de potassium, car j'estime qu'une dose, d'elle-même mortelle, de cette substance devient inoffensive si elle trouve de son côté à être neutralisée par la morphine; selon moi les *aa.* auraient dû rechercher (comme j'ai fait) quelle dose de permanganate est nécessaire pour neutraliser une quantité donnée de morphine, et voir si et comment varie la toxicité du $KMnO_4$ propiné à des animaux auxquels on a donné précédemment par la même voie de la morphine, et cela dans des intervalles de temps diverses après l'ingestion de cette dernière.

Les *aa.* ont fait leurs recherches sur les lapins et sur les chiens.

A. Expériences sur le lapin.

1° DÉTERMINATION DE LA DOSE MORTELLE DE MORPHINE PAR VOIE STOMACALE.

Après avoir observé que dans la littérature médicale récente il manque des données suffisamment précises concernant la toxicité des sels de morphine par voie gastrique chez les diverses espèces animales, les *aa.* exposent dans le tableau I les résultats de leurs expériences, par lesquelles on relève que par voie gastrique le chlorhydrate de morphine dans les lapins ne détermine pas des manifestations toxiques en quantité inférieure à 0,50 gr. par kilogr., pas la mort en quantité inférieure à 0,70 gr. (et pas toujours jusqu'à 1 gr. par kilogr.).

Quant à la toxicité du même sel (chlorhydrate de morphine) par la voie hypodermique, sont acceptés les chiffres indiqués précédemment par HEYMANS et VAN DE CALSEYDE (c'est-à-dire 0,15—0,20 gr. par kilogr., comme dose létale).

Sur les données de leurs expériences, les *aa.* ont cru pouvoir conclure, comme on verra par la suite, à l'insuffisance des doses de chlorhydrate de morphine administrées par moi.

Mais dès ce moment je relève : aux lapins j'ai fait avaler dans l'exp. V 0,40 gr., et dans l'exp VI 0,50 gr. par kilogr. d'hydrochlorate de morphine.

L'intervalle entre la publication de mon travail et du mémoire critique ne peut pas, dans le meilleur des cas, être inférieur à 16—18 mois.



En concédant que ces doses ne soient pas mortelles, personne n'affirmerait certainement qu'elles ne produisent pas des effets toxiques; et au contraire telles doses, suivies par l'ingestion de permanganate, se montrèrent absolument inactives. Du reste, en infusant ces doses, j'ai suivi les données des précédents expérimentateurs.

Mais dans l'exp. VIII j'ai injecté par voie hypodermique 0,30 gr. par kilogr. et dans l'exp. IX dans le péritoine cette même dose du sel de morphine : donc la dose que je connaissais expérimentée comme mortelle par HEYMANS, et que selon ce que dit DE BUSSCHER est bien supérieure à la mortelle.

2° DÉTERMINATION DE LA DOSE MORTELLE DE PERMANGANATE DE POTASSIUM PAR VOIE STOMACALE.

Dans le tableau II du mémoire sont résumées les données des expériences faites par les auteurs. Dans la 1re expérience avec 0,10 gr., et dans la 2e avec 0,20 gr. de permanganate par kilogr., on n'eut pas de symptômes toxiques; dans les 3e, 4e et 5e expériences avec 0,20—0,40 – 0,50 on n'observa qu'un peu de diarrhée le lendemain ou le second jour; la mort ne fut produite qu'à partir de la dose de 0,60 gr. par kilogr., dans une période de temps variable, et par les effets consécutifs à la bien connue action caustique locale du permanganate.

J'ai déjà relevé que cette détermination n'a pas d'intérêt pour la recherche qui nous occupe : mais néanmoins à quel but tend-elle? A démontrer peut-être la toxicité des doses de permanganate données par moi? J'appelle l'attention sur les considérations qui suivront, et auxquelles je défie objecter.

Je relève dès à présent que les *aa.* n'ont pas pris en considération un facteur, qui aurait dû les préoccuper beaucoup; c'est-à-dire la concentration de la solution. Celle-ci en effet, par des doses toujours croissantes de permanganate, fut de 4 °/o dans la 1re expérience, 4 °/oo dans la 2e et la 3e, 8 °/oo dans la 4e, 10 °/oo dans la 5e (et jusqu'ici les animaux survivent, et nous sommes déjà à 0,50 gr. de permanganate par kilogr.), 12 °/oo dans la 6e exp., 40 °/oo dans la 7e et 14 °/oo dans la 8e.

Or, j'ose demander : est-il permis, en pharmacodynamie, de faire abstraction de titre de la solution, spécialement dans le cas de substances douées de forte action locale? Et puisque la mort des animaux soumis à expérience par les *aa.* se montre évidemment produite par les effets de l'action locale, quelle valeur ont-elles les expériences faites sans tenir compte de la concentration des solutions?



Je suis sûr que, en donnant le permanganate aux lapins par voie gastrique, à des doses supérieures à celles employées par les *aa.*, mais moins concentrées, on ne déterminera pas la mort.

Il me souvient d'avoir fait des expériences, mais ici je ne puis pas m'en assurer, car j'ai à Palerme mes vieux cahiers de laboratoire : et je ne veux pas à présent me remettre à expérimenter sur ce propos, car, je répète, la question n'a pas la moindre valeur au point de vue qui nous occupe, car j'ai donné le permanganate quand déjà il y avait dans l'estomac de la morphine.

3° Chlorhydrate de morphine et $KMnO_4$ successivement administrés par voie stomacale.

Le Dr De Busscher fait observer « *pour que le* $KMnO_4$ *agisse comme antidote en cas d'empoisonnement per os par la morphine, il faut que cette dernière reste dans l'estomac jusqu'à l'arrivée de* $KMnO_4$*, et en second lieu que le permanganate puisse rendre inoffensive la morphine in stomaco comme in vitro, ce qui est la question à résoudre* ».

Non, je dis : *ce qui est la question déjà résolue par moi ;* j'ai en effet réalisé dans mes expériences la condition idéale en fait d'antidotisme, c'est-à-dire l'administration presque simultanée, dont le rédacteur du mémoire me reproche, et j'ai démontré, et je défie de prouver le contraire, qu'en telles conditions s'annulle la toxicité de la morphine, qui reste oxydée, et de sa part celle du permanganate, dont la réduction s'opère, du moins en grande partie, aux frais de la morphine.

Je n'ai pas à me préoccuper de ce que, comme on dit dans le mémoire, a trouvé Moor : je soutiens mon fait, c'est-à-dire que (in vitro) pour oxyder complètement, dans les conditions ordinaires de milieu et de température, une quantité donnée d'un sel de morphine (les sels alcaloïdiques s'oxydent plus difficilement que leurs bases respectives), il faut une dose de permanganate assez supérieure à la quantité du sel de morphine. La dose de $KMnO_4$ devient plus petite si l'on opère à chaud (pas à froid, comme par erreur on dit dans le mémoire) ou en milieu acide. J'ajoutai en note « en opposition à ce qu'on admettait auparavant on a dit récemment que le permanganate exerce son action oxydante plus énergiquement en milieu alcalin ».

Je soutiens ce que j'ai dit, parce qu'il ressort de beaucoup d'expériences *in vitro*, et que je n'ai pas publiées car elles auraient été une superfétation.

Mais pourquoi l'on fait question sur les doses ? Peut-être pour en

conclure que l'on devrait dans les empoisonnements de l'homme administrer des doses fort considérables de permanganate de potassium comme antidote ? Mais réfléchissons aux doses de morphine mortelles pour l'homme et à celles que nous administrons aux lapins !

Pourtant il ressort de mon exp. VI qu'avec 1,86 gr. de permanganate (solution 1,33 %) sur un lapin de 1960 gr. l'on rendit tout-à-fait inactif 1 gr. de chlorhydrate de morphine et dans les jours suivants on n'observa pas de symptômes d'intoxication (et j'ai tenu mes animaux en observation pendant longtemps) ni de la part de la morphine, ni du permanganate.

Quand l'on veuille, je suis prêt à avaler même une dose supérieure de seul permanganate, pourvu qu'il soit dans la concentration que je voudrai, pas dans celle par laquelle on ulcéra l'estomac des lapins dans les expériences rapportées dans le mémoire.

Le prof. HEYMANS avait dit : il est parfaitement exact qu'une dose mortelle de morphine, par exemple 0,30 gr., additionnée in vitro d'une solution de permanganate jusqu'à persistante coloration violette, peut après être injectée au lapin sans déterminer la mort, ni aucun symptôme d'intoxication morphinique. Il reste à voir jusqu'à quel point le permanganate exerce la même action in vivo, spécialement après absorption de la morphine.

Spécialement après absorption, disait HEYMANS, mais ayant en vue une autre question, c'est à-dire celle qui a trait au pouvoir du permanganate d'agir comme contrepoison physiologique de la morphine. Et ceci fut, peut-être, mal compris par les *aa.* du mémoire, en les plaçant en fausse position dans les expériences sur l'antidotisme direct. Que si l'antidote est donné quand déjà une partie au moins de la morphine a été absorbée, et l'action de l'alcaloïde se manifeste et perdure, voudrait-on en conclure que l'antidote ait été inactif?

Mais assez sur cela... Revenons à ce que dit HEYMANS, qui concluait, dans le travail cité, ainsi : L'administration de permanganate à l'intérieur ne méritera pas la préférence (il dit *préférence*) sur les vomitifs ou sur le lavage gastrique, si non quand on démontre que, même dans le milieu stomacal, le permanganate agisse sur la morphine et lui enlève sa toxicité. La question avait été bien placée par HEYMANS, et cela est plus reprochable pour ses élèves, qui auraient dû le suivre dans la voie qu'il leur indiquait et qui était la seule à parcourir.

Et ce fut précisément ce que je fis, et je le fis seulement pour être obséquieux à l'autorité de HEYMANS, car quant à moi je m'en serais passé. « Par toutes les connaissances que nous avons sur l'antidotisme, je disais,

il se montrait à priori parfaitement autorisé l'emploi du permanganate potassique comme antidote proprement dit de la morphine; plus encore, en s'exerçant l'action oxydante de $KMnO_4$ plus énergiquement en milieu acide, il était prévoyable que dans l'estomac on dût rencontrer les conditions meilleures de milieu.

Pourtant dans le mémoire on dit : « *Chez le chien comme chez le lapin on a donné aux animaux simplement une dose mortelle de morphine, et une dose non mortelle de permanganate. Malgré cela nombre des animaux ont présenté des escharres de l'estomac alors même que l'administration du permanganate suivait celle de la morphine à 5 minutes de distance. La morphine était-elle en grande partie passée dans l'intestin après ce laps de temps déjà ?* »

Non, la morphine était dans l'estomac; que les *aa.* réfléchissent qu'on avait à faire avec des lapins et que l'estomac se vide dans ces animaux bien lentement; mais les escharres on doit les imputer aux auteurs, par effet de la concentration trop forte des solutions de $KMnO_4$.

Je ne peux pas suivre les *aa.* dans tous les détails; j'observe que dans le tableau III on voulut adopter, dans l'exposition des expériences, le critérium de la dose de morphine : il aurait mieux valu suivre celui de la distance entre l'ingestion de la morphine et celle de $KMnO_4$, parce qu'alors le lecteur, sans besoin de paroles, aurait pu tout de suite s'assurer que le $KMnO_4$ exerce son action très remarquable sur la morphine dans l'estomac des lapins, quand même il soit administré à des heures de distance (et cela par le séjour prolongé de la morphine dans l'estomac des lapins, par la lenteur avec laquelle il s'en fait l'absorption, comme je disais à propos d'un certain point interrogatif).

Que si les *aa.* dans leurs expériences eussent employé des solutions moins fortes de permanganate, et en eussent aussi fractionné l'administration (cela était dans leur cas logique) n'auraient pas eu une mortalité aussi forte.

Mais néanmoins à quelle conclusion a dû arriver le Dr De Busscher? Je reporte textuellement : « *En résumé les expériences de ce tableau (III) permettent de conclure que, chez le lapin, après ingestion d'une dose en général mortelle de morphine et administration consécutive d'une quantité non létale de* $KMnO_4$, *il y a diminution des symptômes d'intoxication, augmentation de la durée de survie, peut-être survie définitive possible, même quand l'intervalle entre les deux administrations est portée jusqu'au delà de trois heures* ».

Et donc?

B. Expériences sur le chien.

Je pourrais me passer de suivre les *aa.* dans leurs expériences, car dans mon travail, où du reste je traitai de l'antidotisme direct du permanganate envers la morphine seulement comme point de départ pour d'autres investigations, je ne relatai que des expériences faites sur les chiens avec de petites doses de morphine. Je dis alors : « pour les chiens j'ai employé de préférence les doses narcotiques de morphine plutôt que les létales; cela parce que, ayant les chiens une grande résistance à la morphine, il aurait fallu donner des doses trop fortes de morphine, et par conséquent des quantités proportionnellement élevées de $KMnO_4$. Mais par celles-ci, dans le cas de l'administration per os, on excite dans les chiens avec beaucoup de facilité des vomissements, et par là l'absence d'action de la morphine on aurait pu l'attribuer, non à l'influence du permanganate, mais plutôt à l'expulsion du toxique par voie du vomissement. Je laisse de relater ce que j'écrivis; par ce qu'on a dit il est évident que je ne pouvais pas m'imposer plus de prudence.

Malgré cela on me fait de la critique même pour les recherches sur les chiens, et par là je me vois obligé de jeter un coup d'œil sur ce qu'ont fait les *aa.* dans leurs expériences.

On a fait appel, afin d'éviter le vomissement après administration de $KMnO_4$, à la morphine injectée par voie hypodermique à la dose de o 005 gr. de chlorhydrate par kilogr. J'observe dès ce moment : 0,005 gr. par kilogr. donc ne représentent pas une dose inactive, autrement on ne comprendrait pas ce que les *aa.* auraient voulu se proposer. Nous verrons ensuite par quelle raison je fais cette remarque.

On ajoute : « *Cette technique n'était point susceptible d'empêcher l'action antidotique éventuelle du permanganate de se manifester* ».

Donc l'action antidotique est-elle encore sub judice après ce que même les *aa.* ont dit dans la conclusion sur leurs expériences sur les lapins, déjà relatées? Est-ce qu'on aurait à penser que l'antidotisme entre deux substances puisse se produire dans l'estomac des lapins et non dans celui des chiens? Mais de telle sorte où irait-on?

1° Détermination de la dose mortelle de morphine par voie stomacale.

Parmi toutes les expériences des *aa.* un seul point a pour moi de l'intérêt : ils trouvent non narcotiques les doses inférieures à 0,10 gr. par kilogr. Il m'étonne pourtant qu'avec 0,04 gr. de morphine par kilogr.



per os il ne se soit exercé aucun renforcement dans l'action du 1/2 centigr. précédemment injecté par voie hypodermique (1).

Le fait me semble illogique et la nature n'est jamais illogique.

Les *aa* disent : « *Nous avons insisté quelque peu sur ces données de la toxicité de la morphine par voie stomacale chez les lapins et les chiens parce qu'elles ont, croyons-nous, l'intérêt de l'inédit* ». Je pense que peut-être il aurait mieux valu conserver à ces données tout l'intérêt de l'inédit.

Dans ma première expérience je relatais qu'un chien dormit pendant toute la journée et les jours suivants aussi avec 0,03 gr. de morphine par kilogr. per os.

Le fait d'une narcose si prolongée m'étonna : il me souvient très bien qu'on avait à faire à un vieux chien, et peut-être les conditions spéciales de l'animal eurent un grand rôle dans l'intensité et la durée de la narcose; si vrai que je voulus faire l'essai avec le $KMnO_4$ sur le même animal, et dans l'exp. IV je lui donnai, à dix jours de distance, 0,05 gr de morphine par kilogr. et après le permanganate. Cette fois, malgré la dose plus forte de morphine, le chien n'eut pas le moindre signe de somnolence (et après il se porta toujours bien pendant longtemps).

Pour moi la démonstration de l'activité de l'antidote était atteinte, la question de la dose ne me préoccupait plus. Dans d'autres recherches sur les chiens (expériences II et III), j'administrai 0,03 gr. et 0,05 gr. de chlorhydrate de morphine par kilogr. et, avec la subséquente ingestion de $KMnO_4$, je ne remarquais aucun symptôme toxique même dans les jours suivants (je répète : ils furent nombreux).

---

(1) Les *aa*. disent : « La dose de 1/2 gr. par kilogr. (par voie hypodermique), si elle suffit pour empêcher le vomissement, ne détermine pas le plus souvent une narcose réelle ». Mais une certaine action elle doit l'exercer, dans le sens du moins d'atténuer la sensibilité dolorifique.

D'autre part quel rapport voudrons-nous admettre dans l'activité de la morphine administrée par voie hypodermique et l'activité de la même substance après ingestion?

Suivons même les chiffres du mémoire. Dose létale: par voie hypodermique 0,15 gr. par kilogr. (HEYMANS), par voie stomacale 0.21 gr. par kilogr. (DE BUSSCHER); donc la morphine par voie hypodermique est à peine d'un tiers plus active que per os. Et alors 0,04 gr. par kilogr. per os équivalent à 0,027 gr. par voie hypodermique. Si 0,005 gr. ne sont pas inactifs, seraient-ils inactifs 0,027 qui, ajoints aux 0,005 donnés précédemment forment la somme de 0,032?

Quant à la toxicité chronique ou absolue, en vertu de laquelle avec peu plus que 4 centigr. par kilogr. on aurait la mort des chiens après 55 jours etc., je ne saurais pas comment l'expliquer. C'est une donnée qui renverse toutes les connaissances de la littérature.

Dans l'exp. XXVII, où je traite du $KMnO_4$ comme contrepoison physiologique, à un chien de 9 kilogr. j'administrai la même dose de 0,03 gr. de morphine par kilogr. : l'animal fut somnolent, mais il ne présenta pas une vraie narcose.

Cela excite la merveille du relateur du mémoire, sur la base de ses données, déjà précédemment discutées.

2° DÉTERMINATION DE LA DOSE MORTELLE DE $KMnO_4$ PAR VOIE STOMACALE.

Les *aa.* du mémoire nous disent : « L'examen du tableau V prouve que, dans les limites de la durée d'observation, le permanganate est per os dans le chien presque six fois plus actif que dans le lapin ». Ils trouvent : que *la dose de 0,10 gr. par kilogr. peut donner la mort à longue échéance* (que l'on observe qu'il pourrait avoir été le cas d'un simple accident, car il s'agit d'une seule observation, tandis que nous voyons, parmi les expériences des *aa.*, un cas de survie avec 0,15 gr.; de plus il fait défaut le résultat de l'autopsie); qu'avec *0,40 gr. par kilogr. et plus la mort rapide est la plus fréquente.*

J'observe cependant que les *aa.* tombent toujours dans la faute très grave d'administrer le $KMnO_4$ en solution de 4 %; que nous ne savons pas s'ils le donnaient à estomac vide ou plein, ce qui a une très haute importance (1). Dans un petit nombre d'expériences seulement le titre du solutum fut plus petit (0,5 % dans la 11e, 1 % dans la 10e, 2 % dans les expériences 9e et 13e); mais dans les dites expériences la dose absolue de permanganate ne fut jamais moindre que 0,50 par kilogr. du poids.

Et qui aurait jamais nié que le $KMnO_4$, à une dose bien forte, et surtout en solution très concentrée, aurait été capable de causer la mort, spécialement si donné à estomac vide?

Évidemment en telles conditions il se réduit aux frais de la muqueuse! Mais est-il le même cas si nous donnons le $KMnO_4$ lorsque dans l'estomac se trouvent des substances qui peuvent bien satisfaire les affinités chimiques du sel en question ? Est-il le même cas si nous administrons un solutum trés dilué, dans lequel en conséquence se trouve déjà bien atténuée ou même anéantie l'action caustique locale? Et du reste, est-ce qu'elles sont trop fortes les doses de permanganate administrées par moi aux chiens?

Dans l'expérience II j'employai 0,24 gr pour un chien de 4 kilogr., c'est-à-dire 0.06 par kilogr.; dans la IIIe 0,55 gr. pour un chien de

(1) On doit croire que l'estomac était vide, en cause du vomissement déterminé par l'injection hypodermique préalable de morphine.

5,480, c'est-à-dire 0,10 par kilogr.; dans la IV[e] 1,80 gr. pour un chien de 13 kilogr. environ, c'est-à-dire 0,13 gr. par kilogr.; j'employai toujours des solutions à 0,5 %, et pour tout cela je me trouve avoir toujours administré des doses très inférieures aux létales minimes fixées par les *aa.* du mémoire, abstraction faite de la concentration, à laquelle, dans le cas qui nous occupe, j'attribue une valeur bien plus grande qu'à la quantité absolue du sel, abstraction faite aussi que dans mon cas dans l'estomac des chiens il se trouvait déjà la morphine, toute prête et disposée à être oxydée, et par cela à rendre de son coté le permanganate inactif.

Et puisque je me trouve à jouer, à mon tour et malgré moi, le rôle du critique, je dirai aux *aa.* du mémoire : Est-ce que vous êtes vraiment convaincus que la sensibilité du chien au permanganate per os soit six fois plus forte que celle des lapins? Mais si dans les expériences du mémoire il s'agit d'altérations locales de la muqueuse! Au contraire c'est une faute d'interprétation des *aa.*, pour la raison que dans les chiens (estomac vide) le permanganate se réduit aux frais des éléments de la muqueuse, dans les lapins, dont l'estomac est toujours plein, le sel se décompose aux frais de tout un monde de substances.

3° Chlorhydrate de morphine et $KMnO_4$ successivement administrés par voie stomacale.

Après ce que j'ai dit plusieurs fois sur le titre du solutum de permanganate etc., je pourrais me passer de toute observation. Mais, puisque j'affirmai dans mon travail que le $KMnO_4$ est un antidote valable de la morphine, et les expériences des auteurs voudraient au contraire démontrer qu'il n'est pas tel, ou qu'il est dangereux (le danger nous savons désormais à quoi il tient), qu'il me soit permis de jeter un coup d'œil rapide au tableau VI.

Et je trouve que les doses de permanganate sont toujours bien plus petites que celles de morphine faites avaler auparavant à des intervalles de temps variés. Donc je ne peux pas considérer probants les résultats pour ce qui regarde l'action de la morphine, quand j'ai dit toujours qu'il faut une dose de permanganate supérieure à celle de chlorhydrate de morphine pour en déterminer l'oxydation complète. Ni d'autre part je ne puis trouver une raison de la toxicité relevée par les *aa.* pour le $KMnO_4$ diverse de la concentration du solutum employé. Les *aa.* ont trouvé *efficacité relative* de l'antidote; s'ils eussent employé, mais avec la plus grande prudence, des doses plus hautes de permanganate, je suis sûr qu'ils auraient conclu pour son *efficacité absolue,* toujours, ça va sans dire, pas au-delà de certaines limites.

Les *aa.* disent :

« *La relativement plus grande efficacité du permanganate vis-à-vis de la morphine, que nous avons constatée chez le lapin, nous parait attribuable :* 1° *à sa résistance plus considérable à l'action toxique de la morphine :* 2° *surtout à la réplétion constante de son estomac, qui, si elle empêche l'action caustique du permanganate de se traduire aussi énergiquement que dans l'estomac — en général vidé par le vomissement qui accompagne la morphinisation hypodermique préalable — du chien, permet aussi à la morphine, — qui diffuse dans la masse alimentaire et l'imprègne, — un séjour plus prolongé dans ce viscère, où le permanganate peut venir mieux et beaucoup plus longtemps exercer son action oxydante.* »

Faisons un peu d'analyse :

1° *La plus grande efficacité du permanganate pourrait être dans les lapins attribuée à leur plus grande résistance à l'action toxique de la morphine.* Mais si les *aa.* ont déjà proportionné la dose de morphine à la resistance de l'animal? Mais s'il s'agit d'un fait de nature simplement chimique, de réaction toute simple entre la morphine et le permanganate, qui arrive dans l'estomac seulement car nous voulons qu'il soit ainsi, du moment qu'elle arrive tout de même dans le seul tube d'essai, et dans laquelle l'estomac n'est que le terrain de rencontre, exposé seulement aux dommages des imprudentes administrations !

2° *Surtout à la réplétion constante de l'estomac des lapins, qui si elle empêche l'action caustique du permanganate de se traduire aussi énergiquement que dans l'estomac vide des chiens, permet aussi à la morphine, — qui diffuse dans la masse alimentaire et l'imprègne, — un séjour plus prolongé dans ce viscère, où le permanganate peut venir mieux et beaucoup plus longtemps exercer son action oxydante.*

D'accord que, quand l'estomac est plein, le $KMnO_4$ ne puisse pas exercer facilement son action locale sur la muqueuse, protégée par la masse alimentaire. Mais comment peut-il se produire dans ces conditions une plus grande facilité d'oxydation de la morphine? C'est tout le contraire : si la morphine est déjà diffusée dans la masse alimentaire et l'imprègne, le permanganate se sera déjà pour la plupart, peut-être complètement, réduit avant encore que la morphine soit rejointe par lui.

Nous terminerons, disent les *aa.*, *par la comparaison des résultats de ces expérimentateurs* (moi et Moor) *avec ceux que nous venons d'exposer.*

Pour ce qui me regarde, les *aa.* posent les conclusions suivantes, que je me permets, à mon tour, de faire suivre par de brefs reliefs.

Exp. I. *Les premiers essais de notre tableau IV montrent que, malgré morphinisation hypodermique préalable, des doses de ce narcotique doubles, et au-delà, infusées par os à des chiens, n'amènent que des symptômes d'intoxication peu accusés.*



J'ai toujours vu au contraire, avec des doses de 0,03—0,05 gr. de chlorhydrate de morphine par kilogr., dans les chiens une tendance, plus ou moins accentuée, au sommeil et souvent narcose prolongée. Je peux concéder que dans ce dernier cas il se soit agi d'une disposition particulière de l'animal, mais au-delà je ne peux pas concéder davantage. Peut-être que les races des chiens expérimentés par les *aa.* soient-elles un peu ou bien plus résistantes que les nôtres à la morphine? Je pourrais bien l'admettre, et à cela je serais aussi conduit par la considération que dans l'homme, pas seulement pour la morphine, mais pour toutes les substances, j'ai toujours vu dans les formulaires étrangers, par exemple dans celui de l'école de Vienne, registrées des doses que chez nous on estimerait excessives; le climat plus froid et beaucoup d'autres contingences, qu'il serait trop long d'énumérer, sont tous des facteurs qui ont un rôle non négligeable en pharmacodynamie.

Expériences 2 à 4. *Après de relativement petites quantités de morphine per os, il y a administration de* $KMnO_4$ *à doses susceptibles d'entraîner la mort* (cfr. t. V). *Elle ne nous semblent guère démonstratives au point de vue de la désintoxication, parce que les doses de morphine employées peuvent n'entrainer que des symptômes atténués, que masquent l'excitation consécutive à l'action locale du* $KMnO_4$ *sur la muqueuse gastrique; quod vitam non plus elles ne sont point probantes, la mort à longue échéance pouvant se produire à la suite des doses d'antidote administrées dans les essais 3 et surtout 4. Les données du tableau IV permettent d'affirmer aussi que les doses de morphine seules, administrées dans ces deux derniers essais, peuvent entrainer la mort à longue échéance. L'observation prolongée des animaux mis en expérience par* FODERÁ *aurait pu nous éclairer à ce sujet.*

Les doses de permanganate, comme j'ai montré, restent au dessous de celles expérimentées par les *aa.* : outre à cela il y a toujours la *petite* différence du titre de solutions.

Mais, selon les *aa.*, mes expériences ne sont probantes, parce que dans la 3e et spécialement dans la 4e, il s'agit de doses de morphine qui peuvent par elles-mêmes entraîner la mort à longue échéance. Et si que mes animaux survéçurent et sans dommages ! Quelle preuve meilleure de l'antidotisme parfait ? Je répète d'avoir toujours observé longtemps mes animaux.

Je me passe de la contradiction évidente qu'il y a entre l'affirmation, avec laquelle se commence la période, et l'affirmation finale. Des doses de morphine qui sont jugées *petites*, qui peuvent n'entraîner que des symptômes atténués, finissent par être susceptibles d'entrainer la mort à longue échéance !

Expériences 5 et 6. *L'auteur a infusé à ses lapins des doses de morphine qui n'amènent pas sûrement des symptômes d'intoxication* (cfr. tableau I, exp. 5) *et des doses de permanganate qui, d'après nos expériences, doivent entrainer une mort assez rapide par gastro-entérite ulcéreuse.*

La gastro-entérite ulcéreuse qui entraîna une mort rapide, je l'ai dit maintes fois, on doit l'attribuer au titre trop fort de la solution de $KMnO_4$ employée par les *aa.* Sur les doses de morphine j'ai dit assez.

Expérience 7. Les *aa.* n'ajoutent pas, et moi je peux m'en passer.

Pour toutes les expériences on me reproche que *les intervalles entre les deux infusions sont tous de deux ou d'une minute, et que cela équivaut presque à l'administration des substances en mélange.*

En traitant d'antidotisme direct, cela constitue la condition idéale, que je veux précisément réaliser : du reste cela n'est pas plus aujourd'hui *susceptible d'enlever à la démonstration cherchée une grande partie de sa portée pratique,* du moment que, malgré eux, les *aa.* viennent à la conclusion que même *après trois heures et plus* on peut toujours réaliser des effets utiles.

Donc pas *fort hasardée,* mais *parfaitement justifiée,* je dois estimer la conclusion à laquelle je parvins dans mon travail, c'est-à-dire qu'il y a antidotisme parfait entre la morphine et le permanganate de potassium.

Expériences 8 et 9. *Nous ferons la remarque que les injections ont été faites au même point et à intervalles très rapprochés (1/2 à 1 minute); cela équivaut encore à peu près à l'administration simultanée; il y a contact direct d'une grande partie du poison non encore absorbée et de l'antidote; ce procédé se rapproche fort du mélange préalable, que nous savons inactif.*

Mais quelle objection est-elle? Si je veux démontrer précisément in vivo la manière de se comporter du permanganate et de la morphine placés en présence l'un de l'autre dans de différentes voies?

Expérience 17. *L'auteur,* dit on, *administre à un chien, par voie sous-cutanée, 0,09 gr. par kilogr. de* $KMnO_4$ *et, vingt minutes après, per os, 0,03 gr. par kilogr. de morphine. Il y aurait eu intoxication (ce qui nous étonne, si nous comparons cet essai aux nôtres (tableau IV, exp. 1) et observons que la douleur locale causée par l'hypodermoclyse du* $KMnO_4$ *était susceptible de masquer l'action narcotique de la morphine), et survie. L'auteur en conclut que le permanganate injecté sous la peau atténue l'intoxication morphinique per os; ceci, encore, nous semble une erreur d'interprétation, pour la raison que nous venons de faire valoir : l'injection hypodermique d'une substance irritante quelconque peut produire le même effet.*

Sur la question de la dose de morphine, il ne faut pas que j'insiste. Admis que cette dose-là ne soit pas inactive, comme je soutiens, il était parfaitement justifié d'en conclure que le permanganate, injecté par voie



hypodermique, atténue l'intoxication morphinique per os. Mais cela constitue, selon les *aa.*, une *erreur d'interprétation,* car *l'injection hypodermique d'une substance irritante quelconque peut produire le même effet.* Donc, j'en tire, en provoquant une douleur et en administrant ensuite la morphine, la douleur persistera et l'action de la morphine sera nulle! Je laisse aux lecteurs de se prononcer. Mais encore : les injections hypodermiques de morphine à doses très petites que les *aa.* font aux chiens, pour les rendre insensibles à l'action irritante du permanganate donné per os?

Expérience 28. *Injection hypodermique d'une dose mortelle de morphine, et d'une dose double de* $KMnO_4$ *en des points opposés : mort, comme dans les essais de* HEYMANS *et* VAN DE CALSEYDE. *Ceci confirme ce que nous avons objecté à propos des expériences 8 et 9.*

Non : cela confirme ce que j'ai dit et non les objections des auteurs. Et j'en suis venu à la conclusion que le permanganate, même en dose très forte, administré précédemment à la morphine, mais par des voies différentes, n'aboutit pas à sauver les animaux.

Expériences 29 à 31. *Dans la première, si la dose de morphine n'est pas mortelle, celle de permanganate l'est sûrement; dans les dernières, les doses de morphine et de permanganate sont sûrement et rapidement mortelles. Les trois animaux meurent, et l'auteur est forcé de conclure que « si ses expériences avec la vératrine et la strychnine n'avaient point démontré l'efficacité du* $KMnO_4$ *à prévenir l'empoisonnement par de telles substances, il n'aurait pas hésité à s'associer à l'opinion d'*HEYMANS.

Les phénomènes qu'on observa dans l'espérience 29 ont été ceux de l'intoxication morphinique, et je ne vois pas quel fondement peut avoir la remarque : *si la dose de morphine n'est pas mortelle, celle du permanganate l'est sûrement.* Dans l'expérience 30 la mort se détermina avec un grand retard, mais dans cette expérience et dans la 31e elle fut évidemment causée par la morphine, s'il est vrai que nous pouvons juger de la nature de l'intoxication en nous basant sur les symptômes avec lesquels l'intoxication se traduit. Si j'arrivai à la conclusion « si mes expériences avec la vératrine et la strychnine ne démontraient pas l'efficacité du permanganate à prévenir l'empoisonnement par de telles substances je n'aurais pas hésité à m'associer à l'opinion d'HEYMANS », j'ajoutai tout de suite : « mais puisque comme on verra en telles expériences on eut des résultats bien différents, j'incline à penser que même pour la morphine, s'il fut possible d'augmenter convenablement les doses de permanganate on pourrait obtenir les mêmes résultats. Et dans cette opinion me confirme le fait que dans les chiens on peut atténuer beaucoup l'action d'une dose sûrement

narcotique de morphine et le fait que dans quelques expériences sur les lapins, comme par exemple dans l'expérience 30, on retarda longtemps la mort de l'animal. »

Pourquoi les *aa.* ont crû châtrer ma période ?

Si je formulai de la sorte la première partie de ma conclusion, je le fis pour ne pas m'opposer de but en blanc à l'opinion d'un pharmacologiste si distingué tel que M. le Prof. HEYMANS.

Je dis pourtant : je ne suis jamais forcé à conclure quand je fais des expériences, car en expérimentant je cherche seulement la vérité, autrement des expériences je ne saurais qu'en faire.

Mais tout ce que j'ai dit dans mon travail donne l'explication de l'insuccès registré par le prof. HEYMANS dans ses expériences, sur la base desquelles il arriva à la conclusion qu'on ne peut pas regarder le permanganate potassique comme un contrepoison physiologique de la morphine.

Après ce que j'ai dit dans mon travail, après ce que m'ont appris mes subséquentes expériences sur les persulphates et les percarbonates alcalins, sur l'oxygène etc., je modifierais, s'il me fût permis, la conclusion de HEYMANS, en ajoutant seulement un appellatif à la période susdite, en disant : « *On ne peut regarder le permanganate de potassium comme un contrepoison physiologique utile dans l'intoxication morphinique.* Et il n'est pas utile, non parce qu'il lui manque l'aptitude à jouer le rôle de contrepoison physiologique de la morphine, mais parce qu'il faudrait l'employer à des doses qui détermineraient par elles-mêmes une mort rapide.

L'extenseur du mémoire fait en dernier ressort remarquer que selon MOOR le permanganate de potassium serait inactif vis-à-vis de l'atropine, de la cocaïne, l'hyosciamine, la vératrine, la pilocarpine, l'aconitine et la caféine, et il ajoute : « *Voilà, nous semble-t-il, un commencement de désaccord entre lui et* FODERÁ ».

Je n'ai pas eu l'occasion d'étudier sur toutes les substances énumérées, mais parmi elles sur l'atropine et la vératrine. Pour cette dernière je trouvai efficace le $KMnO_4$, mais j'avoue (et je l'ai déjà dit dans mon travail) d'avoir fait un très petit nombre d'expériences; pour l'atropine et la nicotine (qu'on ne trouve pas dans la liste précédente) j'ai dit dans mon travail sur la « *Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini* », qui a été inséré dans ce même journal : « Je remarque, en passant, que dans quelques subséquentes expériences avec le $KMnO_4$ j'ai trouvé qu'il n'exerce pas d'influence dans les empoisonnements par l'atropine et la nicotine. »

Donc, *tout* le désaccord serait pour la vératrine; mais sur cela je n'insiste pas, car je ne sais pas dans quelles conditions s'est placé MOOR.



Les auteurs du mémoire concluent : « *Nous espérons que les expériences que nous avons exposées le confirmeront dans cette opinion* (c'est-à-dire dans l'opinion de Heymans), *et qu'il considérera avec nous pour la morphine et le permanganate de potassium le procès comme jugé et bien jugé* ».

Je dirai à mon tour : J'espère que les considérations faites par moi sur les expériences et les argumentations parues dans le mémoire critique feront considérer celles-ci comme jugées et bien jugées.

Camerino, 2 juin 1905.

ISTITUTO FARMACOLOGICO DELL'UNIVERSITÁ DI CAMERINO.
(PROF. F. A. FODERÁ, DIRETTORE.)

Alcuni dati sulla tossicità della morfina e del permanganato di potassio nei conigli e nei cani.

DI

GILBERTO MEI GENTILUCCI,
allievo interno.

Alle esperienze del dott. DE BUSSCHER, comparse nel suo lavoro *Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium*, ha risposto il prof. FODERÁ(1).

Egli ha voluto però che io facessi alcune ricerche sulla tossicità della morfina e su quella del permanganato di potassio nei conigli e nei cani, allo scopo di dare base di fatto alle critiche da lui mosse sulle esperienze del DE BUSSCHER.

1. Tossicità della morfina per via gastrica nei conigli.

Il DE BUSSCHER trova che con meno di gr. 0,50 di idroclorato di morfina per kgr. nei conigli, per la via dello stomaco, non si ha la morte. L'affermazione è giusta; però con tali dosi si hanno generalmente fatti di intossicazione abbastanza accentuati, che non risultano evidenti dagli specchietti pubblicati dall'*a.* nella nota dianzi ricordata.

Riferisco a comprova due delle mie esperienze.

(1) DE BUSSCHER : Lavoro citato. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. XIII, fasc. III e IV; FODERA : Risposta alla nota del dott. DE BUSSCHER. Comunicazione fatta alla Società Eustachiana nella seduta del 5 Giugno 1905. (In corso di stampa in : Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.)



Esperienza I.

Coniglio di gr. 1480.

16 giugno 1905.

Ore 13. Con la sonda gastrica si dànno gr. 0,60 di idroclorato di morfina in c.c. 15 di acqua (pari in cifra tonda a gr. 0,40 per kgr.).

Dopo circa mezz'ora l'animale si mostra assai pigro, e se ne sta immobile, rannicchiato in un angolo della cassa.

Lo stato di torpore, ma non di vera narcosi, si accentua sempre più, fino alle ore 20, in cui si sospende l'osservazione. Per tutta la giornata il coniglio non ha toccato cibo.

17 giugno.

Ore 9. L'animale vien trovato nella stessa positura in cui lo si era lasciato la sera; anche durante la notte non ha toccato cibo.

Per tutta la giornata si mantiene nelle medesime condizioni; solo verso sera comincia a scuotersi dal suo stato di torpore, e si avvicina qualche volta al cibo, che però assaggia appena.

18 giugno.

Ore 9. Il coniglio mostrasi completamente rimesso. L'animale vien lasciato in osservazione fino al 15 di Agosto. Si è mantenuto sempre in ottime condizioni; il suo peso è molto aumentato, essendo stato in questa data di gr. 1945.

Esperienza II.

Coniglio di gr. 1635.

17 giugno 1905.

Ore 15,44'. Con la sonda gastrica si somministrano gr. 0,82 di cloridrato di morfina in c.c. 41 di acqua (pari a gr. 0,50 per kgr.).

Dopo circa mezz'ora il coniglio si mostra assai depresso; sonnecchia, se lasciato tranquillo; costretto a muoversi lo fa assai di mala voglia, e tardamente. Il torpore si accentua sempre, fino alle ore 20, in cui si sospende l'osservazione.

18 giugno.

Ore 9. Il coniglio vien trovato accoccolato in un angolo della stanza, molto sonnolento. Stimolato fortemente si decide a muoversi, ma con movimenti assai tardi. Lasciato tranquillo torna a dormicchiare, ed in questo stato si mantiene fino alle 20,15', ora in cui si sospende l'osservazione.

Si avverte che in questi due giorni il coniglio non toccò cibo.

19 giugno.

Ore 9,10'. Il coniglio non dormicchia più, ma si mantiene ancora assai pigro. Durante la notte non ha toccato cibo, e tutt'ora lo rifiuta, malgrado gli si offra dell'erba fresca e della nuova crusca.

Solo verso sera l'animale comincia a mostrarsi alquanto più vivace e di tanto in tanto mangia, ma senza avidità.

20 giugno.

Ore 10. Il coniglio è perfettamente rimesso.

Sempre normale si mantenne fino al 24 Luglio. Il peso risultò di gr. 1885 il 4 luglio e di gr. 2110 il 24 del detto mese.

Venne poi utilizzato in altra ricerca.



La morte si ebbe nei miei conigli già a partire da gr. 0,70 per kgr., ma non sempre; fu invece costante al di sopra di gr. 0,80 per kgr.

Può intanto affermarsi che se 40—50 cgr. per kgr. di idroclorato di morfina nei conigli per la via dello stomaco non rappresentano delle dosi letali, riescono però attivi; se perciò con queste dosi e la consecutiva somministrazione di permanganato il prof. FODERÁ non ebbe ad osservare nelle sue esperienze sintomi di avvelenamento, egli aveva ogni fondata ragione di concludere per l'efficacia antidotica del $KMnO_4$ di fronte alla morfina.

2. Tossicità del permanganato di potassio nei conigli per la via gastrica.

Il DE BUSSCHER conclude dalle sue esperienze :

« A la suite de l'administration per os de permanganate de K, des troubles gastro-intestinaux accusés peuvent se produire à partir de la dose de 0,20 gr. par kgr. La mort survient à bref délai après l'ingestion de 0,60 par kilogr., et plus. L'autopsie relève, dans ces cas, des lésions graves de l'estomac et de l'intestin, allant depuis la congestion accusée jusqu'à l'escharre étendue et profonde, résultats de l'action caustique locale du permanganate. »

Nelle sue determinazioni però l'*a.* non tenne conto del fattore « concentrazione del soluto ». Il Prof. FODERÁ osservava : « Poichè la morte degli animali appare evidentemente dovuta agli effetti dell'azione locale, che valore hanno le determinazioni fatte senza tener conto della concentrazione del soluto? »

Egli aggiungeva di esser sicuro che, somministrando il permanganato ai conigli per lo stomaco, a dosi maggiori, ma in uno stato di minore concentrazione, non si sarebbe determinata la morte.

A comprova dell'esattezza di queste affermazioni, riferisco i protocolli di talune mie esperienze.

Esperienza III.

Coniglio di gr. 1393.

20 giugno 1905.

Ore 16,50'. Con la sonda gastrica si somministrano gr. 0,84 di permanganato di K (pari a gr. 0,60 per kgr.) in soluzione all' 1 %.

Nessun sintoma apprezzabile fino alle ore 20.

21 giugno, ore 9.

Il coniglio appare perfettamente normale. È vispo, mangia con avidità.

Così si mantiene fino al 19 luglio, giorno in cui vien sottoposto ad altra esperienza.

Il peso dell'animale risultò di gr. 1420 il giorno 20 giugno, e di gr. 1542 il 19 luglio.



Nell'esperienza del 19 luglio fu somministrata al coniglio una dose letale di nitrato stricnico, previo trattamento dell'animale con lievito di birra. Il coniglio, come riferirò in apposito lavoro, superò felicemente l'avvelenamento stricnico, e si è poi sempre mantenuto in ottime condizioni fino al 20 agosto, giorno in cui lo si utilizza per altra ricerca.

Esperienza IV.

21 giugno 1905.

Coniglio di gr. 1425.

Ore 16,30′. Con la sonda gastrica si introduce nello stomaco gr. 1 di permanganato di potassio in soluzione al centesimo (pari a gr. 0,70 per kgr.).

Nessun fenomeno apprezzabile fino alle ore 21.

22 giugno.

L'animale è in condizioni perfettamente normali, e tale si mantiene fino al 19 luglio. Il suo peso fu di gr. 1570 il 28 giugno, e di gr. 1684 il 19 luglio.

Anche questo coniglio fu sottoposto all'avvelenamento con dose letale di nitrato stricnico, previa somministrazione di lievito di birra. Anch'esso superó l'avvelenamento, ed è stato in condizioni perfettamente fisiologiche fino al 20 agosto, giorno in cui lo si utilizza per altra ricerca.

Esperienza V.

Coniglio di gr. 1337.

21 giugno 1905.

Ore 16,40′. Con la sonda gastrica si introducono gr. 1,34 di permanganato potassico (pari a gr. 1 per kgr.) in soluzione al centesimo.

Tranne ripetuta, abbondante urinazione, il coniglio non mostrò alcuna deviazione dal normale fino alle ore 21.

22 giugno.

L'animale è in condizioni ottime: saltella vivacemente e mangia con molta avidità.

Si mantiene perfettamente normale fino al 19 luglio, giorno in cui subisce lo stesso trattamento dei due animali precedenti, e con lo stesso felice risultato. Anche questo animale si mantenne in condizioni del tutto fisiologiche fino al 20 agosto, giorno in cui lo si utilizza per altra ricerca.

Il peso del coniglio fu di gr. 1435 il giorno 28 giugno, e di gr. 1513 il 19 luglio.

Dalle esperienze riferite, appare evidente la perfetta tolleranza dei conigli di fronte al permanganato di potassio somministrato per la via della bocca in soluzione al centesimo. A spiegare gli esiti infausti delle esperienze del DE BUSSCHER non può perciò pensarsi che alla forte concentrazione dei soluti adoperati.

Ho voluto pertanto sperimentare anch'io con soluti al 4 %, ed ecco talune delle ricerche fatte.

Esperienza VI.

Coniglio di gr. 2057.

2 Settembre.

Si somministrano con la sonda gr. 1,24 di $KMnO_4$ in c.c. 31 di acqua.

(Gr. 0,60 di $KMnO_4$ per kgr.; soluzione 4 %).



Durante la giornata il coniglio ha frequenti ed abbondanti urinazioni; assaggia appena il cibo.

2—6 settembre.

L'animale si mostra sempre vispo, ma mangia poco. Il peso va gradatamente decrescendo, e si riduce il giorno 6 a gr. 1685.

7—30 settembre.

Il coniglio è tornato a consumare per intero la sua razione alimentare: il peso va gradatamente aumentando fino a gr. 2080 il giorno 20, e gr. 2194 il giorno 30.

Esperienza VII.

Coniglio di gr. 1730.

20 agosto.

Si somministrano con la sonda gr. 1,04 di $KMnO_4$ in c.c. 26 di acqua.

(Gr. 0,60 di $KMnO_4$ per kgr.; soluzione 4 %).

Durante la giornata abbondanti e frequenti urinazioni; il coniglio non tocca cibo.

21—25 agosto.

Il coniglio, pur mostrandosi vispo come di consueto, non consuma per intero la sua razione alimentare, anzi nei primi tre giorni mangia pochissimo. Il peso, gradatamente diminuito, è il 25 agosto di gr. 1565.

26—31 agosto.

L'animale torna a mangiare come prima; il peso aumenta giornalmente e raggiunge il 31 agosto gr. 1836.

1—30 settembre.

Il coniglio è sempre in ottime condizioni. Il peso è di gr. 1831 il 1° settembre, gr. 1790 il 10, gr. 1942 il 20, gr. 1927 il 30.

Esperienza VIII.

Coniglio di gr. 2137.

2 settembre. Ore 11,40'.

Con la sonda si introducono gr. 1,49 di $KMnO_4$ in c.c. 37 di acqua.

(Gr. 0,70 per kgr.; soluzione 4 %.)

Durante la giornata profuse urinazioni; l'animale rifiuta il cibo.

3—4 settembre.

Il coniglio mostrasi vispo, però tocca appena il cibo.

5 settembre. Ore 10.

L'animale è trovato morto.

Alla necroscopia: stomaco fortemente dilatato da gas, contenente una poltiglia semifluida dove si nota in abbondanza del sangue. Mucosa in tutta la superficie intensamente iperemica; escare estese; qua e là erosioni più superficiali.

Esperienza IX.

Coniglio di gr. 2435.

26 agosto. Ore 17,52'.

Con la sonda s'introducono gr. 1,95 di $KMnO_4$ in c.c. 49 di acqua.

(Gr. 0,80 di $KMnO_4$ per kgr.; soluzione 4 %.)

Fino alle ore 19 notasi soltanto urinazione frequente; il coniglio non mangia.



27 agosto. Ore 10.

Il coniglio è trovato morto.

Alla necroscopia: stomaco pieno di alimenti; mucosa fortemente iperemica in tutta la sua estensione; larghe escare che ne occupano buon tratto della superficie.

Sorge dalle esperienze riferite la grande importanza che nel caso del permanganato di potassio deve darsi alla concentrazione del soluto. Mentre infatti coi soluti all'1 % i conigli tollerano perfettamente fino ad 1 gr. di $KMnO_4$ per kgr., aumentando al 4 % il titolo della soluzione si vede che già gr. 0,60 per kgr. producono disturbi notevoli, sebbene non direttamente apprezzabili alla semplice osservazione degli animali (anoressia prolungata, conseguente dimagramento abbastanza accentuato). I conigli riacquistano l'appetito dopo 4—5 giorni dalla somministrazione, ed in progresso di tempo si rimettono completamente. Con gr. 0,70—0,80 per kgr., sempre in soluzione del 4 %, si ha la morte, in tempo tanto più breve quanto maggiore è la dose di $KMnO_4$, la quale, come dai risultati dell'autopsia, deve attribuirsi alle gravissime ed estese alterazioni locali determinate dal farmaco.

La tossicità del $KMnO_4$ per la via gastrica nei conigli non è quindi soltanto funzione della dose assoluta del farmaco, ma, in gran parte, anche della dose relativa, intendendo con ciò il titolo della soluzione che si adopera.

Ho voluto anche provare i soluti al 2 %, limitandomi però a sperimentare con le dosi di gr. 0,80 e di gr. 1 per kgr. di animale.

Non riferisco, per amor di brevità, i singoli protocolli delle esperienze, contentandomi di notare che in due conigli, con la dose di gr. 0,80 per kgr., si ebbe la morte nel 3° e nel 4° giorno dalla somministrazione, ed in due conigli, con gr. 1 per kgr., la morte si verificò in uno al 2° giorno, nell'altro a 23 ore dalla somministrazione.

Anche qui la necroscopia rivelò estese e profonde alterazioni della mucosa gastrica; anche qui si ebbe anoressia nei giorni di sopravvivenza.

3. Tossicità della morfina nei cani.

Il primo punto che ho voluto accertare è stato quello di vedere se la dose di gr. 0,03 di idroclorato di morfina per la via dello stomaco nei cani rappresenti di regola una dose *narcotica*, o se il sonno profondo e prolungato, che con tale quantità del sale di morfina ebbe ad osservare il prof. FODERÀ in una delle sue ricerche (1), non si debba ascrivere alle speciali condizioni

(1) *Funzione antidotica del permanganato di potassio.* Archivio di Farmacologia e Terapeutica, vol. XI, fasc. 7 (Esp. I).



del cane, che formò oggetto di quella esperienza. In base ai risultati delle mie ricerche posso affermare che con questa dose non soltanto si ha costantemente il sonno, ma questo per lo più si protrae al di là del giorno di esperienza, ed è seguito da un periodo abbastanza lungo di torpore e di anoressia.

Riferisco a comprova due delle mie esperienze.

Esperienza X.

Cane giovane, vigoroso, di kgr. 15,500.

16 giugno 1905.

Ore 10,20′. Con la sonda si somministrano gr. 0,465 di idroclorato di morfina in c.c. 93 di acqua. (La dose di idroclorato di morfina risulta di gr. 0,03 per kgr. del corpo).

Ore 10,29′. L'animale ha già manifesta tendenza al sonno; è incapace di reggersi sugli arti e se ne sta sdraiato sul ventre. Obbligato a muoversi tentenna come ubbriaco e si piega sul treno posteriore. Abbondante salivazione.

Ore 10,37′. Il cane sta a giacere sul fianco e dorme. Stimolato fortemente apre gli occhi, solleva la testa, e poi subito ricade nel sonno.

Ore 14,30′. Sonno profondissimo. Anche dietro forti stimoli non si riesce a svegliare l'animale, e così fino alle

Ore 21. Ora in cui si sospende l'osservazione.

17 giugno.

Ore 9,30′. L'animale sta sempre a giacere sul fianco e dormicchia. Obbligato a porsi sugli arti non è capace di reggersi, e ricade pesantemente sul fianco. Lasciato a sè si riaddormenta subito, e di quando in quando il sonno si fa profondo. In queste alternative dì sonno piuttosto leggero e di vera narcosi il cane si mantiene per tutta la giornata.

18 giugno.

Ore 9. L'animale è molto intontito. Offertogli il cibo lo rifiuta. Solo verso sera mangia un pò di pane, ma senza voracità, e beve dell'acqua.

19 giugno.

Ore 9. Il cane appare perfettamente normale e tale si mantiene nei giorni consecutivi fino al 29 giugno, giorno in cui raggiunge il peso di kgr. 16. In questo giorno viene sottoposto ad altra ricerca (V. esp. XII e XV.).

Esperienza XI.

Cane giovane, vigoroso, di kgr. 13,200.

18 giugno 1905.

Ore 9. Con la sonda si somministrano gr. 0,396 di idroclorato di morfina in soluzione in c.c. 79 di acqua. (La dose di idroclorato di morfina risulta pertanto di gr. 0,03 per kgr. del peso.)

Poco meno di mezz'ora dopo la somministrazione il cane cade in sonno, che si fa sempre più profondo, cosicchè alle 14,20 non si riesce più a svegliare l'animale anche con forti stimoli.

Fino alla sera, alle ore 21, si mantiene inalterata la narcosi profonda.



19 Giugno.

Ore 9. Il cane dorme sempre, ma di sonno meno profondo. Anche in questo animale però durante la giornata si ebbero alternative di sonno leggero e di vera narcosi profonda come nel cane dell'esperienza precedente.

20 giugno.

Animale perfettamente rimesso. In condizioni del tutto fisiologiche si mantiene fino al 29 giugno, in cui raggiunge il peso di kgr. 13,800. In questo giorno vien sottoposto ad altra ricerca. (V. esp. XIII.)

Accertato dunque che gr. 0,03 di idroclorato di morfina per kgr. rappresentano nei cani una dose sicuramente narcotica per la via dello stomaco, ho voluto vedere come la stessa dose si comporti se iniettata per il cellulare sottocutaneo.

Ho fatto le mie ricerche su tre animali, e cioè sui due cani precedenti a distanza di alquanti giorni dalla prima prova, e su di un animale di controllo, che non era stato sottoposto ad alcuna ricerca.

Riferisco brevemente i protocolli delle esperienze.

Esperienza XII.

26 giugno 1905.

Cane di kgr. 16 (lo stesso animale dell'esp. X) a digiuno dalla sera precedente.

Ore 11. Iniezione ipodermica di gr. 0,48 di idroclorato di morfina in c.c. 48 di acqua (gr. 0,03 per kgr.). Pochi minuti dopo l'iniezione il cane ha qualche conato di vomito ed urinazione abbondante.

Ore 11,5'. Notevole debolezza degli arti, intontimento, salivazione: forte tendenza al sonno.

Ore 11,9'. Sonno profondo. Solo dietro forti stimoli l'animale si sveglia.

Ore 12. Vero stato di profonda narcosi, dalla quale non si riesce a destare l'animale.

Ore 14,30'. Sonno, ma non più vera narcosi. Stimolato, l'animale tenta di rialzarsi, senza peró riuscirvi.

Ore 15,20'. Forte intontimento, ma non più vero sonno. Stato di debolezza muscolare, per cui l'animale se ne sta sdraiato sul fianco.

Queste condizioni si mantengono fino alle

Ore 21, in cui si sospende l'osservazione.

30 giugno.

Ore 9,30'. Il cane preferisce la giacitura sul fianco. Obbligato ad alzarsi è capace di farlo, ma si regge male sugli arti ed appena lasciato libero si sdraia.

Le condizioni dell'animale migliorano sempre più nella giornata. Verso sera (ore 17) l'animale mangia, sebbene con svogliatezza, un pò di pane.

1 luglio.

Il cane è in condizioni normali.

Tale si mantenne fino al giorno 6 luglio in cui venne adoperato in altra esperienza (esp. XV).

Esperienza XIII.

29 giugno 1905.

Cane di kgr. 13,800 digiuno dalla sera precedente (lo stesso animale dell'esp. XI).



Ore 10. Iniezione ipodermica di gr. 0,415 di idroclorato di morfina in c.c. 41 1/2 di acqua (pari a gr. 0,03 per kgr.). Subito dopo l'iniezione qualche conato di vomito ed urinazione.
» 10,6'. L'animale non è piú capace di reggersi, e si sdraia a terra.
» 10,8'. Sonno già abbastanza profondo. L'animale, stimolato, si desta e subito dopo torna ad addormentarsi.
» 10,20'. Vera narcosi, dalla quale non si riesce a scuotere l'animale.
» 12. Stimolando l'animale, si riesce a svegliarlo.
» 14. Non più narcosi, ma sonno piuttosto leggero.
» 15. Torpore e non più vero sonno.
» 19. Il cane sta accoccolato a terra. Obbligato ad alzarsi, mostra di reggersi male sugli arti, e torna, appena lasciato libero, ad accovacciarsi. Offertogli il cibo lo rifiuta.

30 giugno.

Per tutta la giornata il cane è alquanto intontito, ma verso sera mangia e si mostra quasi del tutto rimesso.

La mattina dopo riuscì a rompere la catena e scappare.

Il cane ritornò dal contadino che ne era il padrone, ed ho potuto sapere che sta benissimo.

Esperienza XIV.

29 giugno 1905.

Cane di kgr. 10,500.

Ore 10. Iniezione ipodermica di gr. 0,315 di idroclorato di morfina in c.c. 31 1/2 di acqua (pari a gr. 0,03 per kgr.). Appena fatta l'iniezione il cane ha alcuni conati di vomito ed abbondante urinazione.
» 10,5'. Notevole indebolimento; tendenza al sonno.
» 10,9'. Sonno profondo. Stimolato fortemente apre gli occhi, alza la testa dal suolo, ma subito dopo rientra in sonno.
» 14,30'. L'animale giace sempre sul fianco e dorme, ma stimolato tenta rialzarsi, senza riuscirvi. Lasciato a sè, continua a dormire.
» 15,20'. Stato di forte intontimento, ma non più vera narcosi, e così fino alle
» 21 ora in cui si sospende l'osservazione.

30 giugno.

Ore 9,30'. Il cane giace sdraiato sul fianco: di quando in quando peró alza la testa dal suolo e la tiene alquanto sollevata. Obbligato ad alzarsi è capace di farlo, ma non si regge bene e, appena libero, si rimette a giacere. Non presenta peró vera narcosi.
» 17,30'. Il cane sta raggomitolato. Obbligato a muoversi si lascia piuttosto trascinare.
» 18. Animale quasi rimesso: resta un po' di debolezza degli arti ed un certo intontimento.

1 luglio.

Il cane è in condizioni perfettamente fisiologiche e così si mantiene fino al 15 luglio, in cui lo si sottopone ad altra ricerca (esp. XVII).

Risulta pertanto che con la dose di gr. 0,03 di idroclorato di morfina per via ipoder-



mica si ha nei cani più pronta ed intensa l'azione narcotica, ma questa si mantiene poi meno a lungo che con la somministrazione per la via della bocca, ed il ristabilimento completo dell'animale è anche molto più pronto.

Il DE BUSSCHER fa nel suo lavoro alcuni rilievi sulla *tossicità cronica* od *assoluta* della morfina, e dice che bastano dosi di pochi cgr. per kgr. di animale (0,04—0,08), dosi che secondo questo *a.* non producono neanche il sonno, per portare la morte *alle volte a lunga scadenza, ma in un modo fatale.*

In proposito il prof. FODERÁ dice nella sua risposta : « Quanto alla cosidetta *tossicità cronica* od *assoluta* della morfina, in virtù della quale, anche con poco più di 4 cgr. per kgr. di cloridrato di morfina, si avrebbe la morte dei cani dopo 55 giorni ecc., io non saprei come spiegarmela. È una notizia che sconvolge tutte le conoscenze della letteratura. »

Io ho pertanto tenuto in lunga osservazione dei cani, trattati con morfina, a varie dosi ed a varie riprese : non ho mai notato il menomo segno di deviazione dal normale negli animali che avevano superato l'avvelenamento morfinico, e riferisco in proposito due esperienze, nelle quali, essendo stata l'osservazione protratta molto a lungo, i risultati acquistano un valore assai più grande.

Esperienza XV.

Lo stesso cane delle esp. X e XII, che perciò aveva ricevuto il 16 giugno cgr. 3 di idroclorato di morfina per kgr. per la via della bocca ed il 29 giugno la stessa dose dello stesso sale per via ipodermica, riceve il 6 luglio, alle ore 10, cgr. 8 di idroclorato di morfina per kgr. con la sonda gastrica.

L'azione della morfina (narcosi, seguita poi da torpore e anoressia) si protrasse fino al terzo giorno dalla somministrazione. Il cane è stato poi in seguito sempre in ottime condizioni e tale si mantiene ancora oggi.

Esperienza XVI.

Cane di kgr. 14,110.

15 giugno 1905.

Si somministrano con la sonda gastrica gr. 1.13 di idroclorato di morfina in c.c. 113 di acqua (la dose del sale di morfina risulta di gr. 0,08 per kgr.). Dopo molto protratta narcosi, seguita da un lungo periodo di torpore ed anoressia, il cane si mostrò in condizioni normali la mattina del quarto giorno dalla somministrazione. Da allora venne sottoposto a nuova esperienza col permanganato potassico il 28 giugno, e poi si è mostrato sempre completamente normale fino ad oggi. (V. esp. XVIII.)

4. Tossicità del permanganato di potassio per via gastrica nei cani.

Sulla critica delle esperienze del DE BUSSCHER riguardanti la tossicità del permanganato di potassio per via gastrica nei cani, non credo di dover aggiungere parola, dopo quanto ha fatto osservare il prof. FODERÁ.



Mi limito pertanto a riferire due esperienze, nelle quali con 0,40 e 0,60 di $KMnO_4$ per kgr. in soluzione al centesimo (dose e concentrazione superiori a quelle adoperate dal prof. FODERÁ nelle sue ricerche) non si ebbe da parte di questo sale il menomo disturbo.

Per evitare il vomito dietro ingestione del $KMnO_4$, ho seguito la tecnica posta in uso dal DE BUSSCHER; ho fatto cioè ricorso alla preventiva iniezione ipodermica di morfina a dose di gr. 0,005 di idroclorato per kgr. Fin d'ora però fo osservare che tale dose, come emerge chiaramente dai protocolli delle esperienze, è lungi dall'essere così poco attiva, nel senso della narcosi, come pretende il DE BUSSCHER, avendo io costantemente osservato forte, prolungato torpore, spesso sonno e qualche volta abbastanza protratto, lungo periodo consecutivo di anoressia.

Esperienza XVII.

Cane di kgr. 10,700 (lo stesso animale dell'esp. XIV).

15 luglio 1905.

Ore 14,25'. Iniezione ipodermica di gr. 0,054 di idroclorato di morfina (pari a gr. 0,005 per kgr.). L'animale sta sdraiato sul ventre e dormicchia. Costretto ad alzarsi tentenna come ubbriaco ed appena lasciato ricade pesantemente a terra.

La narcosi va sempre più accentuandosi.

» 14,50. Si prende l'animale come *corpo morto*. Introdotta la sonda, si somministrano gr. 4,28 di $KMnO_4$ (soluzione all' 1 %) pari a gr. 0,40 per kgr. Dopo circa 12 minuti dall'infusione, il cane mostra di essere un po' più sveglio, ma subito dopo la narcosi torna a padroneggiarlo.

» 17. Fino a quest'ora il cane ha dormito e solo stimolato si ridesta per qualche istante. Si sospende l'osservazione.

16 luglio.

La mattina alle 8,20' l'animale è trovato sveglio, ma con notevole debolezza degli arti, per cui, costretto ad alzarsi, dondola un po'e, lasciato libero, torna ad accovacciarsi.

Offertogli del pane, ne mangia, ma senza avidità. Alle ore 10,15' ha una defecazione normale. Nel pomeriggio il cane puó considerarsi come rimesso, non offrendo altro che una certa pigrizia nei movimenti.

Da allora si mantenne sempre in condizioni del tutto fisiologiche fino al 29 luglio, in cui fu sottoposto ad altra esperienza.

Il peso il 29 luglio era di kgr. 11,400.

Esperienza XVIII.

Cane di kgr. 14,400 (lo stesso animale dell'esp. XVI).

28 giugno 1905.

Ore 11,12'. Iniezione ipodermica di gr. 0,072 di idroclorato di morfina in c.c. 7,2 di acqua (pari a gr. 0,005 per kgr. del peso).

» 11,18'. Il cane è incapace a reggersi; si sdraia sul ventre ed ha abbondante salivazione,



Ore 11,22'. Spiccata tendenza al sonno. Obbligato ad alzarsi il cane ricade di peso ed appena lasciato tranquillo poggia la testa sul terreno e dorme.

» 12,12'. Il cane dorme, ma di sonno poco profondo. Introdotta la sonda, si somministrano gr. 8,64 di permanganato di potassio in soluzione all' 1 % (pari a gr. 0,60 per kgr. del corpo).

Durante l'infusione il cane guaisce; terminata questa, riprende la posizione di prima, ma il sonno è alquanto agitato.

» 14,50'. Continua accentuato sopore, ma non più vera narcosi.

Il cane ha emesso delle feci piuttosto molli.

» 16,30'. Perdurano le stesse condizioni. Si sospende l'osservazione.

29 giugno.

L'animale si mostra perfettamente rimesso. Mangia con appetito, e, durante la giornata, ha una defecazione normale.

Come è stato detto (V. esp. XVI) il cane si è mantenuto poi sempre in ottime condizioni. Il suo peso è oggi di kgr. 15,600.

Volli anche sui cani sperimentare con soluti di maggior concentrazione. Per la difficoltà che qui si incontra a procurarsi dei cani a scopo di esperienza, non ho potuto disporre che di due soli animali. Ho somministrato ad uno gr. 0,40, all'altro gr. 0,60 di $KMnO_4$ in soluzione al 4 %.

Ecco i protocolli delle esperienze.

Esperienza XIX.

Cane di kgr. 16,200; digiuno da circa 12 ore.

19 agosto.

Ore 16. Iniezione ipodermica di idroclorato di morfina (gr. 0,005 per kgr.). Pochi minuti dopo salivazione abbondante, accentuata debolezza muscolare, forte tendenza al sonno.

» 18,10'. Con la sonda si introducono nello stomaco gr. 6,48 di $KMnO_4$ in c.c. 162 di acqua (gr. 0,40 per kgr.; soluzione 4 %).

» 18,10'—19,30'. Sempre più accentuati i sintomi morfinici. Defecazione molle, accompagnata da tenesmo.

20 agosto. Il cane se ne sta accovacciato a dormicchiare. Si alza assai di mala voglia, nel camminare barcolla e spesso ricade sugli arti posteriori; grande intontimento. Rifiuta il cibo.

21 agosto. Dei fatti morfinici non persiste che un leggero intontimento ed un po' di debolezza muscolare. Il cane mangia il pane che gli si offre, ma senza voracità. Dopo il pasto ha lunga ed abbondante urinazione; non ha più defecato.

22—24 agosto. Il cane non mostra segni di sofferenza, però mangia poco.

25—27 agosto. In questi giorni il cane è sofferente: ha qualche vomiturazione, defecazioni diarroiche con tenesmo; anoressia quasi completa.

28 agosto. Cessati i disturbi sopra notati. Ricomincia a mangiare ma senza avidità. Il peso è calato a kgr. 13,200.

29 agosto—6 settembre. Lento e progressivo miglioramento. Peso kgr. 14,400 il giorno 6.



6—20 settembre. Il cane è in condizioni del tutto fisiologiche. Peso kgr. 15,900.
20—30 settembre. Sempre normale. Peso il 30 settembre kgr. 16,900.

Esperienza XX.

Cane di Kgr. 15,700; digiuno da circa 12 ore.

19 Agosto.

Ore 16,30'. Iniezione ipodermica di idroclorato di morfina (gr. 0,005 per kgr.). Stessi fatti, da parte della morfina, dell'animale precedente.

» 16,50'. Si introducono nello stomaco, con la sonda, gr. 9,42 di $KMnO_4$ in c.c. 235,5 di acqua (gr. 0,60 di $KMnO_4$ per kgr.; soluzione 4 %).

Fino alle 19,30' sempre più manifesti i fatti morfinici; nessun sintoma da parte del permanganato.

20 agosto—30 settembre.

Nel primo giorno dalla somministrazione persistette l'azione della morfina; dileguatasi completamente questa, l'animale offrì gli identici fatti del cane precedente, cioè qualche vomiturazione, diarrea e tenesmo, anoressia.

Cominció a risollevarsi dal 30 di agosto, nel qual giorno il suo peso era calato a kgr. 12,450. Da allora il peso andò gradatamente aumentando, e fu di kgr. 15,400 il 20 settembre, ed oggi di kgr. 16.200.

Anche nei cani dunque si rilevarono gli stessi fatti osservati nei conigli.

È curioso, sebbene si possa anche trovare una spiegazione del fatto, che, dileguatasi l'influenza della morfina, nei primi giorni gli animali non abbiano offerto alcunchè di anormale, e che i sintomi da parte del tubo gastro-enterico, in evidente dipendenza dalle alterazioni locali della mucosa, si siano palesati abbastanza tardi.

È da credere, con molto fondamento, che gr. 0,60 di $KMnO_4$ per kgr. al 4 % rappresentino già il limite di dose tollerabile; ma in proposito non ho potuto, come sopra ricordai, fare delle esperienze dirette.

Ad ogni modo sono autorizzato a concludere che conigli e cani offrono la stessa sensibilità di fronte al $KMnO_4$ somministrato per la via gastrica; apparentemente si potrebbe anche ritenere che i conigli siano alquanto più tolleranti, ma ciò può mettersi in conto del fatto che sui cani si sperimentò a stomaco vuoto, mentre nei conigli lo stomaco conteneva degli alimenti.

Camerino, 1 Ottobre 1905.



Istituto Farmacologico dell'Università di Camerino.

Funzione antidotica dell'Ossigeno attivo

Esperienze col lievito di birra

DI

GILBERTO MEI GENTILUCCI,
allievo interno.

Per incarico del mio maestro, Prof. Foderá, ho intrapreso una serie di ricerche sulla Funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, argomento che già da qualche anno egli va illustrando.

In questa nota mi limito a riferire le esperienze che ho fatto col lievito di birra.

Ho adoperato il lievito di birra secco della casa Erba di Milano, della cui bontà ho avuto cura di assicurarmi. Come animali di esperimento ho prescelto i conigli.

Prima di procedere alle esperienze sulla funzione antidotica, ho saggiato il modo di comportarsi dei conigli normali di fronte al lievito iniettato per via ipodermica. Per amore di brevità non riferisco i protocolli delle singole esperienze; sempre ottenni, dietro iniezione ipodermica del lievito (in quantità variabile dai 5 ai 10 cgr. per kgr.), un risalto termico di 1 a 1 $^1/_2$ gradi C., che si iniziava poco dopo la somministrazione e raggiungeva il suo ***maximum*** nella seconda ora da questa.

La temperatura si andava poi abbassando gradualmente, per tornare al normale in un tempo variabile fra le 6 e le 8 ore dalla somministrazione. Nei conigli, che vennero trattati più giorni di seguito con le iniezioni di lievito, osservai costantemente diminuzione del peso (di circa 1/10 del peso



iniziale dopo 5—6 giorni). Non ho creduto necessario, dal punto di vista delle mie ricerche, di insistere più oltre in queste indagini preliminari.

Quanto alla scelta dei veleni, io mi sono per ora attenuto al nitrato di stricnina, riservandomi di estendere la ricerca ad altri veleni più o meno ossidabili, sottoponendo però gli animali all'azione dell'ossidasi pura del lievito di birra, anzichè a questo in totalità.

Ho cominciato a studiare la resistenza alla stricnina dei conigli iniettati due ore prima con 5 cgr. per kgr. di lievito di birra, adoperando dosi crescenti di nitrato stricnico. I conigli trattati nel modo anzidetto superano felicemente l'avvelenamento determinato dalla dose letale minima di nitrato stricnico. Qualche caso di morte, che si ebbe, si verificò soltanto nell'accesso tetanico troppo intenso e prolungato.

Riferisco il protocollo di una sola esperienza, essendo state le altre perfettamente concordanti.

Esperienza.

Coniglio di gr. 1034 (Si calcola per 1000).

Ore 16.30'. Iniezione ipodermica di gr. 0,05 di lievito di birra secco in sospensione in c.c. 10 di acqua distillata.

» 18.39'. Si iniettano sotto cute gr. 0,0006 di nitrato di stricnina in soluzione al millesimo (dose minima letale).

» 19.12'. Fortissimo accesso di tetano con opistotono : arresto prolungato del respiro.

» 19.13'. Secondo accesso di tetano, superato ben presto dall'animale, che resta però a giacere sul fianco con respiro molto affannoso.

» 19.14'. Nuovo accesso tetanico.

» 19.15'. Il coniglio tenta di rialzarsi senza riuscirvi; ha forte rigidità degli arti posteriori.

» 19.20'. Dopo molti tentativi l'animale riesce a mettersi in piedi.

» 19.39'. Il coniglio, che fino ad ora è restato in un cantuccio della stanza, comincia a muoversi abbastanza bene.

» 19.50'. L'animale è rimesso ; presenta solo un po' di iperestesia. Si tralascia l'osservazione.

Nei giorni seguenti il coniglio si mostrò sempre normale.

Aumentando la dose di nitrato stricnico a gr. 0,00075 per kgr., cioè alla dose intermedia fra la minima e quella una volta e mezzo letale, ottenni in cinque esperienze un solo caso di sopravvivenza. L'avvelenamento però decorse in 3 esperienze con una lentezza maggiore dell'ordinario, e gli animali ebbero anche degli accenni abbastanza evidenti, sebbene illusori, di ristabilimento. In una sola esperienza la morte si verificò nove minuti dopo l'iniezione di stricnina.

Riassumo nel prospetto che segue le esperienze cui alludo.



QUADRO I.

Numero dell'esperienza	Peso dell'animale in gr.	Dose di lievito per kgr. in gr.	Intervallo fra le due iniezioni Ore	Dose di nitrato stricnico per kgr. in gr.	RISULTATO — sopravvivenza + morte	OSSERVAZIONI
1	1150	0,05	2	0,00075	+	La morte si ebbe in tetano 32′ dopo l'iniezione di stricnina. Il coniglio, superati i primi accessi 9′ dopo l'iniezione era riuscito a rimettersi in piedi, ed accennava a ristabilirsi, quando venne preso da una nuova serie di accessi tetanici.
2	1408	»	»	»	+	Morte nel terzo accesso tetanico, a soli 9′ dalla iniezione.
3	1027	»	»	»	—	Già 20′ dopo l'iniezione di stricnina, superati molti accessi tetanici di varia intensità e durata, il coniglio potè rimettersi in piedi. Poco più di mezz'ora dopo non presentava altro che una leggera iperestesia. Nei giorni seguenti si mostrò sempre normale.
4	1268	»	»	»	+	Morte in tetano 37′ dopo l'iniezione di stricnina. A due riprese il coniglio riuscì a porsi in piedi, accennando a rimettersi, ma fu ripreso dalle convulsioni.
5	1194	»	»	»	+	Morte in tetano 43′ dopo l'iniezione di stricnina. Dopo 21′ l'animale si era rialzato e riusciva anche a camminare. A 33′ di distanza dall'iniezione sembrava rimesso, quando fu preso da nuovi violentissimi accessi.

Certamente nell'esito in guarigione della 3ª esperienza del prospetto dovè molto contribuire la speciale resistenza individuale del coniglio; il fatto però che in quasi tutti gli animali si ebbe un periodo più o meno marcato, in cui sembrava che i conigli avessero già trionfato del tossico, sta ad indicare una accresciuta resistenza degli animali, per opera della precedente iniezione di lievito.

Io volli vedere se, aumentando la dose di lievito, fermi restando l'intervallo fra le somministrazioni e la dose della stricnina, si potessero ottenere migliori risultati. Anche qui però ebbi la morte come risultato costante in tre esperienze fatte con cgr. 10 di lievito per kgr., e su per giù con le stesse modalità già rilevate. Mi limito pertanto a riferire una sola delle ricerche relative.

Coniglio di gr. 1480.

Ore 17.25′ Iniezione ipodermica di gr. 0,148 di lievito di birra secco in sospensione in c.c. 10 di acqua distillata (pari a gr. 0,10 per kgr.).

» 19.25′. Iniezione ipodermica di gr. 0,0011 di nitrato di stricnina in soluzione al millesimo (pari a gr. 0,00075 per kgr.: dose intermedia tra la minima letale e l'una volta e mezzo letale).

» 19.34′. Fortissimo accesso di tetano con opistotono: l'animale, superato l'accesso, resta a giacere sul fianco con respiro molto affannoso. Seguono vari altri accessi tetanici.

» 19.45′. Dopo parecchi tentativi il coniglio riesce a rimettersi in piedi.

» 19.46′. Spasmi, non vero tetano. L'animale riesce a muoversi mostrando però un forte irrigidimento degli arti.

Ore 19.50′. In un movimento che fa, il coniglio cade in tetano; l'accesso è molto violento, e seguito da altri a vari intervalli, finchè alle

» 19.57′ si determina la morte dell'animale in tetano.

Passai allora a studiare la resistenza alla stricnina degli animali iniettati con lievito di birra in funzione dell'intervallo di tempo fra l'iniezione del lievito e quella del nitrato stricnico.

Riassumo nel seguente prospetto le esperienze relative.

QUADRO II.

Numero dell'esperienza	Peso dell'animale in gr.	Dose di lievito per kgr. in gr.	Intervallo fra le due iniezioni Ore	Dose di nitrato stricnico per kgr. in gr.	RISULTATO dell'esperienza: —sopravvivenza +morte	OSSERVAZIONI
1	954	0,05	4	0,00075	—	In questo animale non si ebbe vero tetano, ma solo dei forti sussulti, rigidità degli arti ecc.
2	1037	»	»	»	—	L'avvelenamento decorse coi suoi sintomi caratteristici; il ristabilimento fu abbastanza rapido.
3	986	»	5	»	—	Idem.
4	1050	»	»	»	+	Morte in tetano a distanza di 38′ dall'iniezione di stricnina. L'animale presentò un periodo di calma dopo i primi accessi, in cui riuscì a rimettersi in piedi e camminare, e sembrava avviarsi a guarigione quando fu invece preso da un violentissimo accesso nel quale morì.
5	1215	»	»	0,0009	+	Morte in tetano dopo 35′ dall'iniezione di stricnina. Anche in questo animale si ebbe un accenno, ma fugace, di ristabilimento.
6	1056	»	»	»	+	Morte in tetano dopo 44′.
7	1425	»	6	0,00075	—	Ristabilimento completo in meno di un'ora.
8	1480	»	»	»	—	Residua uno stato di paresi degli arti posteriori, che perdura alcuni giorni.
9	1536	»	»	»	—	Ristabilimento completo in 52′.
10	1580	»	»	0,0009	—	Già dopo 32′ l'animale, superati vari accessi di tetano, riuscì a rimettersi in piedi. Si mantenne però fortemente iperestesico per quasi mezza giornata.
11	2000	»	»	»	—	Il coniglio superò molti accessi tetanici, rimase però molto a lungo a giacere sul fianco con respiro affannoso, facendo di quando in quando infruttuosi tentativi per rialzarsi. Non vi riuscì che 40′ dopo l'iniezione; il consecutivo ristabilimento fu rapidissimo. A poco più di un'ora dall'iniezione non presentava che una leggera iperestesia.
12	1684	»	»	»	+	La morte si verificò in tetano 34′ dopo l'iniezione di stricnina. Anche in questo animale si era avuto un accenno di ristabilimento.
13	1312	»	»	»	—	Ristabilimento completo in un'ora e 13 minuti.
14	1542	»	»	0,00105	+	L'animale riuscì a superare il periodo convulsivo; rimase però a giacere sul ventre con paralisi degli arti. Nel giorno seguente perdurò la paralisi, e il coniglio presentò inoltre respiro stertoroso, finchè alle ore 17 (cioè a 23 ore e minuti di distanza dall'iniezione) si ebbe la morte.
15	1513	»	»	»	+	Morte in tetano a 27′ di distanza dall'iniezione.
16	1216	»	8	0,0006	—	Ristabilimento dopo 53′.
17	1194	»	»	0,00075	+	Morte in tetano a 33′ dall'iniezione.
18	1210	»	12	0,0006	+	Morte in tetano a 18′ dall'iniezione.
19	1200	»	»	»	+	Morte in tetano a 14′ dall'iniezione.

Dando ora uno sguardo d'insieme ai risultati delle esperienze, riassunte nel prospetto, se ne possono trarre alcune conclusioni generali

Si nota infatti che, aumentando, fino ad un certo limite, l'intervallo di tempo fra l'iniezione di lievito e quella di stricnina, va crescendo la resistenza dei conigli al veleno. Così, mentre con l'intervallo di due sole ore la sopravvivenza si limita alla dose minima letale del tossico (salvo una sola esperienza, in cui il coniglio relativo superò l'avvelenamento con la dose intermedia fra la minima e quella una volta e mezzo letale) già a 4—5 ore la sopravvivenza diventa la regola, anche con la dose di 0,00075 e si nota un ritardo nel decorso dell'avvelenamento anche con 0,0009 per kgr. L'*optimum* di resistenza si ebbe a 6 ore (i conigli superarono l'avvelenamento con la dose una volta e mezzo letale, e si notò un grande ritardo nel decorso dell'avvelenamento anche con 0,00105 per kgr.).

A partire da questo intervallo *optimum*, comincia a decrescere la resistenza : dalle poche esperienze fatte, i cui risultati però sono abbastanza decisivi, si può concludere che ad 8 ore di intervallo i conigli non superano che l'avvelenamento determinato dalla dose minima letale, e a 12 ore anche con questa dose l'avvelenamento volge sempre in modo letale e con un decorso rapido, che non si differenzia più da quello che si osserva negli animali normali.

La breve durata dell'influenza benefica del lievito contro il consecutivo avvelenamento da stricnina, e più poi il modo con cui gli animali normali rispondono alle iniezioni di lievito protratte per alcuni giorni di seguito, faceva *a priori* apparire probabile che, dopo un siffatto trattamento, i conigli, anzichè più resistenti al veleno, dovessero mostrare una resistenza minore.

Le esperienze fatte in proposito hanno corrisposto pienamente alle previsioni teoretiche; le riassumo nel seguente prospetto.

QUADRO III.

Numero dell'esperienza	Peso dell'animale in gr.	Dose giornaliera lievito per kgr. in gr.	Numero dei giorni in cui si praticarono le iniezioni di lievito	Dose di nitrato stricnico per kgr. in gr.	Intervallo fra l'ultima iniezione di lievito e quella di stricnina Ore	Risultato dell'esperienza — sopravvivenza + morte	Osservazioni
1	900	0,05	5	0,0006	6	+	Morte in tetano dopo 24 minuti.
2	1202	»	»	0,00075	»	+	» » » » 17 »
3	995	»	6	0,0006	»	+	» » » » 37 »
4	1563	»	»	0,00075	»	+	» » » » 21 »
							N. B. — In due di questi animali si ebbe un fugacissimo accenno di ristabilimento; negli altri due il decorso dell'avvelenamento non si distinse per nulla da quello che si ha nelle condizioni ordinarie.

Il fatto che l'iniezione di lievito, protratta per alcuni giorni, non rinforza, ma anzi attenua fino ad annullarla, la funzione antidotica del lievito stesso, sta a rappresentarci che nell'azione del lievito, in sè molto complessa, entrano in giuoco vari fattori. In armonia con le esperienze precedenti del Prof. FODERÁ, io inclino a pensare che la funzione antidotica del lievito di birra debba ascriversi, almeno per la più gran parte, alla ossidasi in esso contenuta : si può presupporre che, sperimentando con l'ossidasi pura, si giungerà, con le iniezioni protratte, ad un risultato ben diverso da quello avutosi ora. Ma su ciò è meglio lasciare impregiudicata ogni questione, sin quando la esperienza non abbia fornito i dati necessari.

Camerino, 31 agosto 1905.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT JENA.
DIREKTOR : PROF. Dr H. KIONKA.

Die physikalischen Verhältnisse bei der Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten

VON

Dr MED. MAX SEIGE
aus Saalfeld.

Zu den ältesten bekannten Heilmethoden, die heutzutage noch angewandt werden, gehört die Inhalationstherapie. Die geschichtlichen Daten über sie sammelte zuerst WALDENBURG (1) und veröffentlichte sie in der umfassendsten Arbeit, die bisher über Inhalation erschienen ist. Die Arbeit wurde zuerst 1863 als Preisschrift der Amsterdamer med. Gesellschaft eingereicht, erschien dann unter dem Titel « Die Inhalationen der zerstäubten Flüssigkeiten » und in der zweiten verbreitetsten Auflage als « Die lokale Behandlung der Krankheiten der Atmungsorgane ». Ihr entnehme ich auch einen grossen Teil der historischen Daten.

Inhalation, die mehr Genuss-als Heilzwecken dienten, begegnen wir schon in den ältesten Zeiten. HERODOT (2) erwähnt eine Begegnung mit Völkerschaften, die den Dampf von auf das Feuer geworfenen Früchten einatmeten, um sich zu betäüben. Aehnliches berichten POMPONIUS MELA (2) und PLUTARCH von den Thraziern Wirkliche therapeutische Inhalationen werden zuerst bei HIPPOKRATES erwähnt, der auch schon einen primitiven Inhalationsapparat konstuierte. In der Folge finden wir Inhalationen bei CELSUS und PLINIUS (2) (letzterer empfiehlt getrockneten Huflattich gegen veralteten Husten), auch Galen wandte sie viel an. Noch der berühmte arabische Arzt RHAZES kannte sie, alsdann teilten sie aber das Schicksal so vieler anderer medizinischer Errungenschaften, sie gerieten in Vergessenheit

und mussten erst viel später neu entdeckt werden. THEODORICH VON CERVIA (3), gestorben zu Bologna 1298, liess zu chirurgischen Operationen die Kranken mittelst eines Schwammes narkotische Mittel einatmen, um schmerzlos operieren zu können. Wir finden dann seit dem XVI. Jahrhundert Inhalationen dann und wann angewandt, jedoch scheinen sie keine allgemeine Verbreitung gefunden zu haben; der erste, der die Inhalationstherapie auch theoretisch zu begründen suchte und dem wir ihre allgemeine Einführung in die Praxis verdanken, war der Franzose SALES-GIRON. Seinem Mémoire an die Akademie der Medizin in Paris über diesen Gegenstand folgte eine jahrelange heftige Debatte und der Streit über den Nutzen der Inhalationen überhaupt und insbesondere über die Frage, ob dabei medikamentöse Stoffe bis in die feineren Abschnitte der Lunge gelangen, hat bis in die letzte Zeit hinein gedauert. Erst die Tierversuche von EMMERICH (4. 5) haben, wie wir später sehen werden, diese Frage in positivem Sinne gelöst. Die Litteratur über die Inhalationstherapie ist nun in den letzten Jahren ziemlich angeschwollen und es sind auch mehrere grössere zusammenfassende Arbeiten, wie die von LAZARUS (6, 7) und A. SCHMIDT (8) erschienen; trotzdem aber liegen über die Leistungen der meisten Systeme noch keine genaueren Untursuchungen vor. Wir stellten uns nun die Aufgabe, die physikalischen und mechanischen Verhältnisse, wie sie sich bei der Tätigkeit der Inhalationsapparate entwickeln und wie sie bei der therapeuti-Verwendung derselben in Frage kommen, zu analysieren. Wir benutzten dazu den einfachsten und billigsten, daher auch am weitesten verbreiteten Apparat, den von SIEGLE, der von OERTEL etwas verbessert ist.

Derselbe besteht zunächt aus einem Dampfkessel, der durch einen durchbohrten Stöpsel verschlossen ist und ein federndes Sicherheitsventil besitzt. Einen weiteren Bestandteil bilden die BERGSON'schen Röhrchen. Dieselben wandte BERGSON zuerst bei seinem « Hydroconion » genannten Inhalationsapparat an, der den jetzt noch gebräuchlichen primitiven Blumenspritzen ähnlich war. Diese Röhrchen sind zwei in Spitzen ausgezogene Glasröhrchen, deren Mündungen sich teilweise decken, und die rechtwinkelig zueinander stehen. Das eine derselben, mit A bezeichnet, geht durch den Stöpsel in den Dampfkessel und dient als Dampfzuleitungsrohr, das andere, mit B bezeichnet, taucht in ein Gefäss mit der medikamentösen, zu zerstäubenden Flüssigkeit. Beim Gebrauche des Apparates dringt der Dampf aus Röhrchen A, aspiriert das Medikament durch B und sprüht dann in die Luft. Weiter gehört noch zum Apparat eine kleine Spirituslampe und ein nach vorn trichterförmig erweiterter Glaszylinder.

Um uns ein Bild über die Leistungsfähigkeit eines Apparates machen zu können, war folgendes zu prüfen

1. Der Druck im Dampfkessel.
2. Die Saugkraft des Apparates.
3. Die Menge der versprühten medikamentösen Flüssigkeit ausserhalb des Apparates.

Zunächst prüften wir den Druck, der bei normalem Betriebe des Apparates im Dampfkessel herrschte. Zu diesem Zwecke wurde statt des einfach durchborten ein doppelt durchbohrter Stöpsel in den Dampfkessel eingefügt. In das zweite Loch wurde eine gebogene Glasröhre eingesetzt, die unterhalb des Stöpsels endigte und diese durch einen Gummischlauch luftdicht mit einem gewöhnlichen Quecksilbermanometer verbunden. Der Apparat wurde in Gang gesetzt und es zeigte sich, dass das Manometer stieg, sowie das Wasser zu kochen *begann*. Der Druck stieg meistens ganz allmählich an und erreichte nach einiger Zeit eine bestimmte Höhe, die er inne hielt. Wenn das Wasser im Kessel zur Neige ging, so zeigte sich dies meistens durch ein weiterse rapides Ansteigen des Manometers vorher an. Zunächst erhielten wir bei unseren Versuchen sehr verschiedene Zahlen, die zwischen 70 mm. und 150 mm. Quecksilberdruck schwankten. An verschiedener Weite der Lumina der Ausflussöffnungen der BERGSON'schen Röhrchen konnte dies nicht liegen, denn wir massen eine grosse Anzahl von Röhrchen unter dem Mikroskop und fanden, dass die Lumina fast gar keine Verschiedenheiten zeigten; durchschnittlich hatte das Lumen des Röhrchens A 0,86 mm. und des Röhrchens B 0,704 mm. Durchmesser an der Spitze. Es zeigte sich, dass die Grösse des Druckes allein abhängig war von der Heizkraft der Spiritusflamme. Unsere Spirituslampe bestand aus einem Blechzylinder von 5 1/2 centim. Durchmesser und 2 cm. Höhe. Wenn der Docht 1 1/2 cm. lang war, erhielten wir eine Flamme von 5 cm. Höhe. Bei dieser Flammenhöhe ergab sich ein Dampfdruck von ungefähr 100 mm. Quecksilberdruck. Die Grösse der Flamme liess sich sehr gut regulieren.

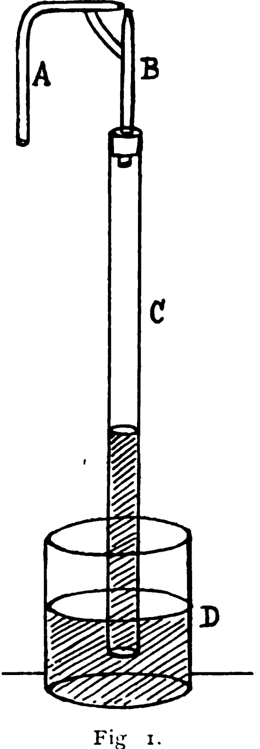


Fig 1.

Weiterhin massen wir die *Saugkraft* des Apparates. Zu diesem Zwecke

brachten wir mit dem Glasröhrchen B eine lange senkrechte 12,5 cm. weite Glasröhre in luftdichte Verbindung. Diese Glasröhre C tauchte in ein Gefäss mit Wasser D. Wurde nun der Apparat in Tätigkeit gesetzt, so saugte der Dampf die Luft in Röhrchen B und Röhre C an; es entstand hier ein luftverdünnter Raum und durch den äusseren Atmosphärendruck wurde das Wasser in Röhre C in die Höhe getrieben und blieb zuletzt, wenn der Druck sich eingestellt hatte, ebenfalls auf einer gewissen Höhe stehen. Ganz ruhig stand die Wassersäule allerdings niemals, sondern ihre Oberfläche befand sich in fortwährenden Auf- und Niederschwankungen bis zu 5 mm., sodass wir für die verschiedenen Höhenangaben über dem Wasserspiegel Mittelwerte annehmen mussten.

Wir stellten dann die Spiritusflamme auf verschiedene Höhen ein, warteten, bis der Druck konstant geworden war und massen die Höhe der Flüssigkeitssäule über dem Wasserspiegel von D. Die Verhältnisse gestalteten sich, wie Tabelle I zeigt:

TABELLE I.

WEITE der Steigröhre in mm.	DRUCK im Kessel in mm. Hg.	HÖHE der Flüssigkeitssäule in mm.	ZUNAHME der Saugkraft
12,5	90	190	40
»	100	230	30
»	110	260	30
»	120	290	30
»	130	320	30
»	140	350	30
»	150	380	20
»	160	400	

Wie wir sehen, nimmt die Saugkraft fast genau proportional der Stärke des Dampfdruckes zu; aber während die Differenzen im Druck stets 10 mm. betrugen, betrug die Zunahme der Flüssigkeitssäule anfangs 40 mm., in der Folge 30 mm. und zuletzt nur noch 20 mm., sodass bei höherem Druck eine relative abnahme der Saugkraft semerkbar ist. Einen höheren Druck als 160 mm. Quecksilber konnten wir mit unserer Flamme nicht erreichen.

Natürlich gelten alle diese Resultate nur für Wasser; andere Flüssigkeiten werden sich anders verhalten. Wir prüften deshalb weiterhin den Einfluss der versprühten Substanzen auf die Tätigkeit des Apparates. Von den Eigenschaften der verwandten Substanzen kämen in Betracht das

spezifische Gewicht, die Kohäsion der Flüssigkeitsteilchen, die Adhäsion am Glase und die Viskosität der Flüssigkeiten. Wir verwandten deshalb absichtlich nicht nur Flüssigkeiten, die medizinisch gebraucht werden, sondern möglichst solche mit verschiedenen physikalischen Eigenschaften. Die Versuche wurden so angestellt, dass wir zunächst den Apparat jedesmal so lange in Tätigkeit liessen, bis er sich auf 100 mm. Quecksilberdruck eingestellt hatte, um vergleichbare Werte zu erhalten. Dann liessen wir die zu untersuchende Flüssigkeit eine Weile versprühen, um die Wände des Röhrchens B damit zu benetzen. Endlich brachten wir das mit der zu untersuchenden Flüssigkeit gefüllte und abgewogene Medikamentenglas an seinen Ort, liessen die Flüssigkeit genau 30 Sekunden versprühen und wogen wieder ab. Auf diese Weise erhielten wir für jede Flüssigkeit ziemlich konstante Zahlen. Die Ergebnisse veranschaulicht Tabelle II, in der die Substanzen nach spezifischen Gewichten geordnet sind. Die letzteren wurden mittelst des Aräometers bestimmt :

TABELLE II.

SUBSTANZ	SPEZ. GEW.	1	2	3	4	Durchschnitt	Auf 1 Min.
Alkohol 95 %	0,809	2,15	1,95	2,1	2,0	2,05	4,1
Terpentinöl.	0,87	2,7	3,1	3,1	3,2	3,0	6,0
Olivenöl.	0,917	1,3	1,0	1,0	0,9	1,05	2,1
Rüböl	0,94	1,25	1,15	1,35	1,1	1,2	2,4
Destill. Wasser. . . .	1,0	1,8	1,9	1,1	1,5	1,6	3,2
Gesättigte NaCl-Lösung .	1,145	1,9	1,9	1,8	1,9	1,9	3,6
» K_2CO_3-Lösung.	1,385	3,3	2,8	3,65	2,55	3,75	7,5

In der folgenden Tabelle nun haben wir die Flüssigkeiten ihrer Viskosität nach geordnet.

Terpentinöl	0,001865
Wasser	0,010241
Alkohol	0,01482
Gesättigte NaCl-Lösung	?
Gesättigte K_2CO_3 Lösung	?
Olivenöl	?
Rüböl	1,69

Die fehlenden Viskösitäten haben wir in der uns zugängigen Litteratur nicht finden können; wir haben ihnen den Platz in der Reihe gegeben, wo er unserer Meinung nach ist.



Die Reihenfolge der Flüssigkeiten, wenn wir sie nach ihrer Auswurfsmenge ordnen, ist nun

Olivenöl	2,1
Rüböl	2,4
Destil. Wasser	3,2
Gesättigte NaCl-Lösung	3,6
Alkohol 95 %	4,1
Terpentinöl	6,0
Gesättigte K_2CO_3-Lösung	7,5

Wie wir sehen, stehen diese Zahlen nicht in direkter Beziehung zu spezifischem Gewicht und Viskosität, trotzdem scheinen beide einen gewissen Einfluss auf sie haben.

Immerhin zeigt dieser Versuch, dass die Leistung des Apparates ganz bedeutend ist, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass wir z. B. von dem therapeutisch verwandten Terpentinöl bei viertelstündiger Benutzung 90 gr. versprühen können.

Betrachten wir jetzt das Verhalten der zerstäubten Flüssigkeit ausserhalb des Apparates. Wir möchten für die Gesamtheit der versprühten Tröpfchen, der mitgerissenen Dampfteilchen und kondensierten Wassertröpfchen den Terminus technicus « Inhalationsstrom » vorschlagen, Von diesem « Inhalationsstrom » wäre zu prüfen.

1. Die Temperatur;
2. Die Verteilung im Raum;
3. Die Zerstäubungsgrösse.

Die Faktoren, die auf die Bildung und den Weg des Inhalationsstromes einwirken, sind nun sehr mannigfaltige. Der Dampfstrom reisst zunächst aus dem Röhrchen B einzelne Tröpfchen der Flüssigkeit mit fort und diese erhalten so eine gewisse lebendige Kraft; nach der Formel $\frac{m\ v^2}{2}$ ist diese proportional ihrem Gewicht, also ihrer Grösse und ihrem spezifischen Gewicht, und dem Quadrate ihrer Anfangsgeschwindigkeit; letztere ist abhängig vom Dampfdruck im Kessel. Andererseits beschreiben die Tröpfchen aber auch nicht eine reine ballistische Kurve, denn jetzt beginnt ja die Kondensation des Dampfes, die Tröpfchen fliessen teilweise zusammen, die grösseren überwinden den Luftwiederstand leichter als die kleineren und so entstehen die mannigfaltigsten Kurven. Die mehr oder minder schnelle Kondensation des Dampfes hängt aber wiederum ab von der relativen Feuchtigkeit und der Temperatur der Luft. Endlich ist auch

auf alle diese Verhältnisse der Barometerdruck von gewissem Einfluss.

Von therapeutischer Wichtigkeit ist, wie wir später sehen werden, die Temperatur des Inhalationsstromes. Gerade ein kalter Inhalationsstrom wirkt ausserordentlich reizend auf die erkrankten Atmungsorgane, ebenso kann ein zu heisser schädlich wirken. Wir massen die Temperatur mehrmals und erhielten sie an der Mündung 50° Celsius, auf eine Entfernung von 5 centim. 40°, in 25 centim. Entfernung noch 30° Celsius.

Bei der Prüfung der Verteilung im Raume des Inhalationsstromes zeigte sich zunächst, dass er sehr leicht ablenkbar war. Schon der Luftzug, den eine durch das Zimmer gehende Person verursachte, bewirkte grosse Aenderungen.

Unsere Aufgabe war nun, die Grenzen des Inhalationsstromes im Raum irgendwie zu fixieren, also am besten, sie aufzuzeichnen. Der Versuch, den wir machten, den Inhalationsstrom an aufgestellten Fliesspapierwänden sich selbst aufzeichnen zu lassen, misslang; es zeigte sich dass schon der kleinste Widerstand eines festen Körpers den Strom vollkommen ablenkte. Wir mussten also einen Körper suchen, der dem Strom guten Durchgang gestattete, dabei jedoch seine Gestalt aufzeichnen liess. Diese fanden wir schliesslich in feinem Schleiergewebe, das straff aufgespannt wurde; wie wir beobachten konnten, ging hier der Strom ohne jede Störung durch die Maschen. Wir ordneten dann die Versuche folgendermassen an. Möglichst dünne weisse Schleier wurden auf Holzrahmen aufgespannt. Eine gleichmässige Spannung erreichten wir dadurch dass wir durch die Maschen am Rand Fäden zogen und diese anspannten. Als Substanz zum Versprühen verwendeten wir anfangs verschiedene Farbstoffe, doch zeigte sich hierbei der Fehler, dass wir feinere Schattierungen in dem Grad der Versprühung nicht bemerken konnten. Wir liessen deshalb Silbernitratlösung versprühen und setzten die Rahmen dann dem direkten Sonnenlichte aus. In diesem zersetzte sich dann die Silbernitratlösung und das freigewordene Ag färbte die besprühten Stellen tiefschwarz. Wir erhielten so sehr deutliche « Photographien » von dem Inhalationsstrom. Wir wandten eine 2 °/o Silbernitratlösung an, eine Verdünnung, bei der wir gerade noch ohne Atembeschwerden arbeiten konnten. Die Rahmen wurden in abgemessenen Entfernungen vertikal aufgestellt, ebenso mehrere horizontal oberhalb und unterhalb der Strahlrichtung. Natürlich wurde bei jedem Versuch immer nur ein Rahmen angewandt. Es war dabei recht gut sichtbar, wie der Strahl nicht etwa abprallte, sondern ganz gleichmässig durch die Schleiermaschen hindurchging. Wir liessen den Apparat in Tätigkeit, bis er sich auf 100 mm. Quecksilber-

druck eingestellt hatte. Während dieser Zeit wurde der Strom durch eine vorgehaltene Schale abgelenkt. Alsdann wurde zum Versuche die Schale für genau 1 Sekunde entfernt und wieder vorgehalten, sodass die Rahmen gerade eine Sekunde dem Strahl ausgesetzt waren. Es wurden dann die vertikal stehenden Rahmen sofort umgelegt, um ein Herablaufen zu verhindern, und dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt. In der heissen Sommersonne verdunstete das Wasser der konzentrierten Lösung fast sofort, sodass wohl auch ein Weitersaugen verhindert wurde. Wir erhielten so schon nach kurzer Zeit sehr schöne Horizontal- uud Vertikalschnitte durch den Inhalationsstrom. Bemerkt sei noch, dass wir den Rahmen, der 75 cm. entfernt war, dem Strahl etwas länger als eine Sekunde aussetzen mussten, da wir nach einer Sekunde noch keine messbare Schwärzung erhielten. Wie weit die Verbreitung der Tröpfchen reichte, ergab sich schon daraus, dass kurze Zeit, nachdem der Apparat in Tätigkeit war, in den entferntesten Ecken des 108 cm. grossen Zimmers ein starker Hustenreiz fühlbar war. Bei den vertikalen Schnitten erhielten wir bis zu 25 cm. Entfernung fast kreisförmige Schnitte, von da ab mehr ovale. Die Schwärzung war am intensivsten in der Mitte und nahm nach dem Rand zu ab, nach oben schneller als nach unten. Bei einem horizontalen Schnitt, den wir 4 cm. oberhalb der Mündung legten, erhielten wir keine Schwärzung. Der Schnitt in der Höhe der Mündung verbreiterte sich, bis er auf eine Entfernung von 23 cm. eine grösste Breite von 9 cm. erhielt, um sich dann wieder zu verschmälern und bei 62 cm. zu verschwinden. Der Schnitt 25 cm. unterhalb der Mündung begann bei 49 cm. und verbreiterte sich, bis er auf 75 cm. Entfernung eine Breite von 29 cm. erreichte.

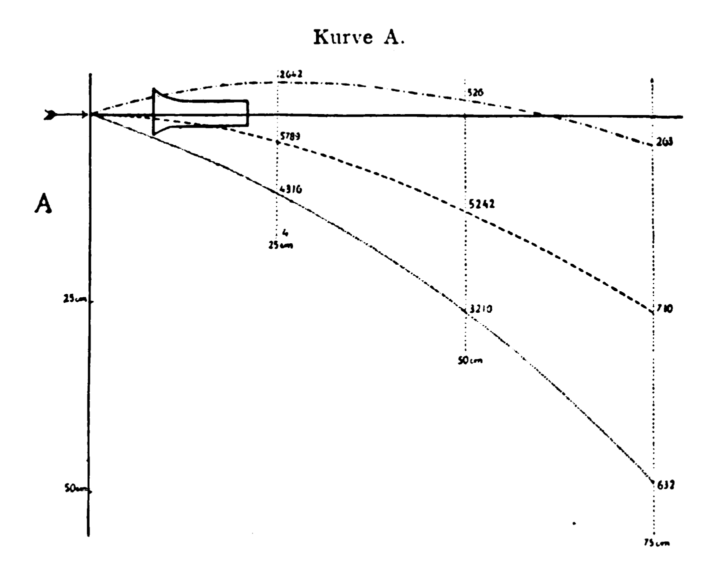
In der folgenden Tabelle haben wir den grössten vertikalen Durchmesser, den grössten horizontalen Durchmesser sowie die Höhe des oberen und unteren Randes des vertikalen Schnitte in den Entfernungen 25 cm., 50 cm., 75 cm. aufgezeichnet. Bei letzteren beiden Massen denken wir uns durch die Mündung des Inhalationsapparates eine Ebene gelegt. Die Erhebung über diese Ebene ist als positiv, die Senkung als negativ bezeichnet. Die grösste Breite lag bei allen Schnitten etwas unter der Mitte, auf 50 cm. Entfernung 1 1/2 cm. und auf 50 cm. Entfernung 3 cm. unter der Mitte

TABELLE III.

ENTFERNUNG	GRÖSSTER vertikal DURCHMESSER	GRÖSSTER horizontal DURCHMESSER	OBERER RAND DER SCHNITTE	UNTERER RAND DER SCHNITTE
25 cm.	14.9	14,1	+ 3,9	— 11,0
50 cm.	27,1	18,0	+ 1,3	— 25,8
75 cm.	45,5	29,3	— 4,1	— 49,6

Etwas deutlicher noch sind nun die Verhältnisse auf der beigegebenen Kurve A zu ersehen, die nach den gewonnenen Schnitten gezeichnet ist. In ihr bezeichnen die fein gestrichelte und die durch Punkt und Striche markierte Linie den oberen und unteren Rand der Kurve, die unterbrochene Linie die Mittellinie des Flüssigkeitsstrahles. Durch die Mündung des Inhalationsapparates ist ein Koordinatensystem gelegt; die Stellen der Schnitte auf 25, 50 und 75 cm. Entfernung sind durch punktierte Linien bezeichnet. Aus der Kurve ist ersichtlich, wie der untere Rand des Kegels schnell fällt und auf 75 cm. Entfernung schon um 50 cm. gesunken ist. Der obere Rand erhebt sich zwar anfangs etwas, sinkt aber dann auch bald ab. Die ausgezogenen Linien bedeuten den später zu besprechenden Glaszylinder.

Kurve A.



Wir kamen nun dazu, die Zahl der Tröpfchen, die auf einen bestimmten Raum niederfallen, zu prüfen. Natürlich muss man hier das Mikroskop zu Hülfe nehmen. Direkt auf einem Objektträger sie aufzufangen ging nicht gut an, da sie ja sofort auseinander laufen. Die bisherigen Untersucher

hatten sie meist auf Objektträgern aufgefangen, die mit Lack überzogen waren; auch solche, die mit Methylenblau oder Eosin überzogen und nach Nakaniski präpariert worden waren und auf denen sich die niederfallenden Tröpfchen als weisse Kreise markierten, waren angewandt worden (9). Wir versuchten es mit einer einfachen Methode, indem wir die Objektträger nur mit einem Hauch von Vaselin americ. überzogen. Wenn wir dann die Objektträger sofort nach dem Aufsprühen unter einem nebenstehendem Mikroskop untersuchten, so konnten wir die einzelnen Tröpfchen sehr gut unterscheiden und zählen. Schon nach kurzer Zeit allerdings flossen die Tröpfchen auseinander oder die kleinsten verdunsteten und es blieb nur ein Krystall zurück, ein Missstand, der uns besonders bei der späteren Messung der Tröpfchen recht störte. Um kein Tröpfchen oder keinen Krystall zu übersehen, verwandten wir nicht wie EMMERICH (9) Kochsalzlösung, sondern eine verdünnte Kalium hypermanganicumlösung. Wir massen die Zahl der Tröpfchen in den Entfernungen 25 cm., 50 cm. und 75 cm. und zwar jedesmal in der Mitte, am oberen und unteren Rande des Kegels. Näher als 25 cm. an den Apparat heranzugehen war uns nicht möglich, da die Tröpfchen sonst regelmässig ineinander flossen und keine Lokalisation im Kegel mehr möglich war. Der Versuch wurde nun folgendermassen angestellt. Der Apparat wurde wieder so lange in Tätigkeit belassen, bis er sich auf 100 mm. Quecksilber eingestellt hatte. Alsdann wurde der Strahl wie oben durch eine Schale abgelenkt und der präparierte Objektträger auf seinen durch die Kurve vorher bestimmten Platz gebracht und zwar senkrecht zur Richtung des Strahles. Nunmehr wurde die Schale für eine Sekunde entfernt, wieder vorgehalten und der Objektträger unter das Mikroskop gebracht. Wir zählten jedesmal die Tröpfchen, die auf einen Kreis vom Halbmesser 1,1 mm. in einer Sekunde niederfielen und zwar zählten wir jedesmal 5 Kreise aus und berechneten dann die Durchschnittszahl; die Tabellen zeigen ausserdem noch die Zahl der Tröpfchen auf 1 Quadratzentimeter berechnet.

Wie erwähnt, mussten wir uns ein paar mal auch damit begnügen, Krystalle zu zählen, da die Tröpfchen zu schnell verdunsteten.

TABELLE IV. — 25 cm. Entfernung.

ORT DER MESSUNG	ZAHL DER TRÖPFCHEN AUF KREIS mit 1,1 mm. Radius					DURCHSCHNITT	AUF 1 Qcm.
Oberer Rand . .	118	99	87	104	94	100,4	2642
Mitte	247	201	218	233	221	220	5789
Unterer Rand . .	175	114	163	198	180	164	4316

TABELLE V. — 50 cm. Entfernung.

Oberer Rand . .	10	21	16	36	24	20	526
Mitte.	210	183	195	232	174	199	5242
Unterer Rand . .	110	128	139	121	146	123	3210

TABELLE VI. — 75 cm. Entfernung.

Oberer Rand . .	10	7	13	9	16	11	263
Mitte.	31	22	18	40	23	27	710
Unterer Rand . .	21	25	30	15	29	24	632

Wir haben also für alle Orte ziemlich konstante Zahlen bekommen. Am grössten fanden wir die Zahl der Tröpfchen in 25 cm. Entfernung in der Mittellinie des Kegels mit 5789; die absolut grösste war 247 auf einen Kreis vom Halbmesser 1,1, also 6500 auf 1 Quadratzentimeter. Auf 50 cm. hatte sie in der Mittellinie nur wenig abgenommen, nämlich 5242; während sie auf 75 cm. Entfernung nur noch 710 betrug. Am unteren Rand entspricht die Zahl der Tröpfchen ungefähr der in der Mitte, sie beträgt auf 25 cm. Entfernung 4316, sinkt auf 50 cm. Entfernung nur relativ wenig, um dann ebenfalls plötzlich abzufallen. Am oberen Rand dagegen sind es schon auf 25 cm. Entfernung nur 2642, auf 50 cm. gar nur noch 526 Tröpfchen. Wie wir sehen, ist also der untere Teil der bei weitem reichere an Tröpfchen. Viel interessanter wird das Bild nun noch, wenn wir auch die Grösse der einzelnen Tröpfchen mit in Betracht ziehen. Wir massen die Grösse, genau wie oben die Zahl, nur dass wir jetzt ein mit Vaselin überzogenes Objektmikrometer verwandten. Die kleinsten Tröpfchen, die wir fanden, waren solche von 0,005 mm. Durchmesser. Was nun die Beziehung der Grösse der Tröpfchen zum Orte angeht, so hatten in Entfernung von 25 cm. in der Mitte die grössere Anzahl der Tröpfchen einen Durchmesser von 0,01 mm., nur wenige erreichten eine Grösse von 0,1 mm. Am unteren Rande waren auf allen Entfernungen mehr grosse Tröpfchen. Auf 50 cm. Entfernung in der Mitte hatten sich die grossen Tröpfchen schon etwas vermehrt und auf 75 centim. Entfernung fanden wir fast nur noch grosse Tröpfchen. Der Grund hierfür ist nicht ohne weiteres anzugeben. Einmal überwinden ja, wie wir oben gesehen haben, die grösseren Tröpfchen den Luftwiderstand leichter und fliegen infolgedessen weiter; andrerseits ist aber für jedes Tröpfchen, das sich schneller senkt als die anderen, wieder die Möglichkeit gegeben, mit anderen zusammenzutreffen und sich so zu vergrössern.

Wenden wir uns nun zur kritischen Betrachtung unserer Ergebnisse und betrachten Kurve A. Auf ihr ist noch der Glaszylinder eingezeichnet, der jedem Inhalationsapparat beigegeben ist und durch den meistens inhaliert wird. Es ist dies ein za. 12 cm. langer und 3 cm. im Durchmesser haltender, nach vorn ausgebuchteter Glaszylinder. Wie wir aus fig. 2 ersehen, geht uns bei der üblichen Art zu inhalieren gerade die Mitte und der untere Teil des Inhalationsstromes verloren; das sind wie wir oben gesehen haben, gerade die stärksten Teile desselben. Abgesehen aber von dem Teil, der überhaupt neben dem Glaszylinder weggeht, trifft der Strom schief auf. Dies hat zur Folge, dass ein grosser Teil des Stromes an der Wand bleibt, sei es, dass der Dampf sich kondensiert, sei es, dass die Flüssigkeitströpfchen sich niederschlagen. Ausserdem kommt nun der Strom auch noch schräg in die Mundhöhle. Hier aber stellen sich ihm noch grössere Hindernisse in den Weg, wenn auch durch Vorstrecken der Zunge, wie es ja nötig ist, die Mundhöhle etwas erweitert und die Epiglottis nach vorn gezogen ist. Denn der Inhalationsstrom muss hier durch einen engen Spalt, dessen Wände feucht sind. Ausserdem hat er den Winkel zwischen Pharynx und Mundhöhle zu überwinden, muss um die Epiglottis herum und kommt dann erst in die Trachea. Trifft er hierzu auch noch schief in die Mundhöhle auf, so geht allzu viel verloren.

Wir stellten uns nun die Aufgabe, dies abzustellen. Das einfachste wäre ja, wenn wir den Apparat etwas höher als den Mund des Inhalierenden stellten und dieser entweder mit einem schief nach oben gehaltenen Trichter oder mit ganz rückwärts gebeugten Kopf inhalierte. In ersterem Falle hätten wir den Nachteil gehabt, dass wir einmal Kondenswasser in den Mund laufen bekämen und dass der Strahl auch hier wieder schräg von oben in den Mund käme. Im zweiten Falle wäre die Haltung dem Inhalierenden auf die Dauer wohl zu anstrengend. Wir bemühten uns deshalb, die Kurve zu ändern und zwar indem wir den horizontalen Teil des BERGSON'schen Röhrchens A gegen den vertikalen Teil um 15° nach oben bogen. cf. Fig. 3. Wir machten mit diesen Röhrchen dieselbe Versuchsreihe mit Schleiern und Silbernitrat wie oben und erhielten so die der Tabelle III oben genau entsprechende Tabelle VII. + und — sind auch hier wie oben zu lesen.

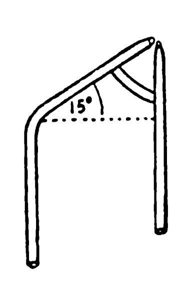


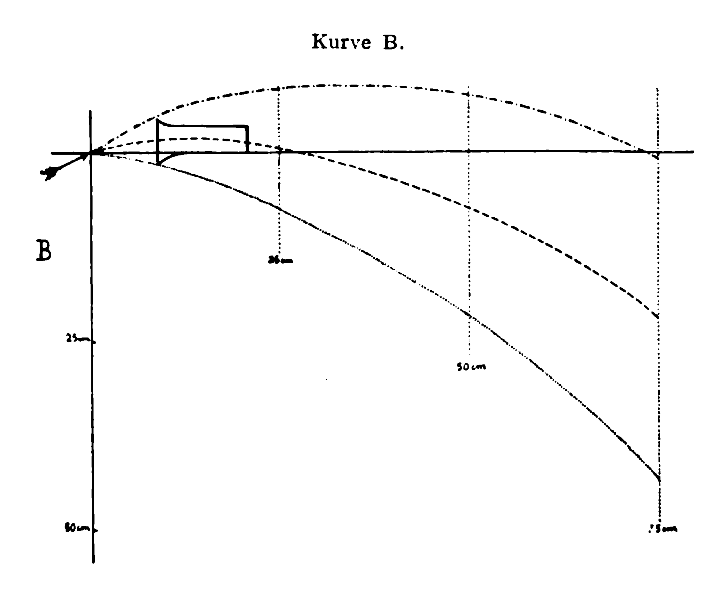
Fig. 3.

TABELLE VII.

ENTFERNUNG	GRÖSSTER vertikal DURCHMESSER	GRÖSSTER horizontal DURCHMESSER	OBERER RAND DER SCHNITTE.	UNTERER RAND DER SCHNITTE.
25 cm.	16,3	15,9	+ 8,5	— 7,8
50 cm.	29,8	21,4	+ 7,3	— 22,5
75 cm.	43,5	30,1	— 0,3	— 43,8

Die erhaltenen Schnitte entsprachen den oben erhaltenen, auch hier waren die Schnitte bis auf 25 cm. Entfernung fast kreisförmig, die weiter entfernten mehr oval, ebenso war auch hier die Schwärzung nach unten intensiver als nach oben. Entsprechend Kurve A zeichneten wir dann Kurve B, die Bezeichnungen sind hier genau wie in Kurve A. Wie wir

Kurve B.



sehen, bleibt der Durchmesser des Kegels fast genau derselbe. Derselbe steigt aber anfangs ganz bedeutend höher an, um später ähnlich wie in Kurve A abzufallen. Halten wir nun unseren Trichter so, wie es aus Zeichnung B ersichtlich ist, nämlich mit seiner unteren Wand in die Höhe der Mündung des Inhalationsapparates, so sind die Verhältnisse sehr günstig. Der Kegel wird fast ganz von dem Trichter aufgefangen und kommt fast horizontal in die Mundhöhle, gerade um etwas abfallend, sodass er sich der Gestaltung der Mundhöhle denkbar gut anpasst. Vielleicht würde es besser sein, den Winkel noch ein wenig kleiner, z. B. 10 %, zu wählen, doch ist dies eine Frage, die wir ruhig der Praxis

überlassen können. Jedenfalls glauben wir erwiesen zu haben, dass die Biegung der Röhrchen und alsdann etwas tiefere Stellung des Apparates ganz bedeutend günstigere Verhältnisse schafft. Eine andere Frage ist es nun noch, ob es überhaupt zweckmässig ist, durch einen Glastrichter zu inhalieren. Diese Frage ist zu verneinen.

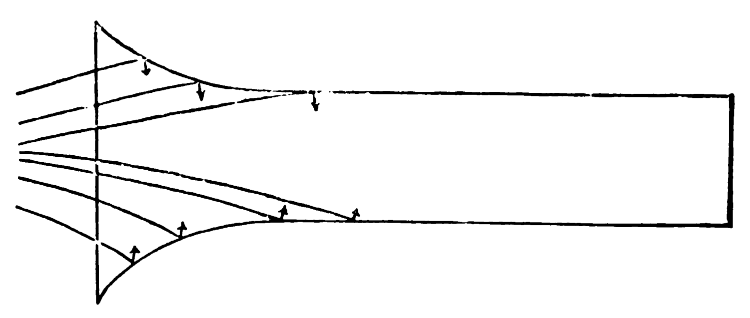


Fig. 2.

Wie wir schon gesagt haben, prallt ein grosser Teil des Stosses an der Wandung des Trichters an, auch bei der günstigsten Stellung des Trichters ist das nicht zu vermeiden. Diese Dämpfe und Tröpfchen werden aber nun nicht etwa, wie man wohl bei Einführung des Trichters glaubte, zurückgeworfen, sondern sie schlagen sich nieder und erzeugen nur Kondenswasser. Wir raten deshalb von Benutzung des Trichters dringend ab.

Von gewissem Interesse ist es, dass schon WAGNER (10) praktisch gefunden hatte, dass sich der Stahl des Apparates sehr bald senkt und deshalb tieferes Sitzen vorzuziehen ist, ebenso, dass auch der Trichter schädlich ist.

Wir hätten nun damit die Leistungen unseres Apparates nach allen Seiten hin geprüft und kämen nun dazu, dieselben mit denen anderer Systeme zu vergleichen. Natürlich können wir das nur mit denen tun, über deren Leistungen wir genauere Angaben haben, was nicht allzuviele sind, wie wir bereits oben gesagt haben. Wir sehen dabei natürlich von den Apparaten zur Inhalation von Pulvern und von den verschiedenen Inhalationsmasken ab.

Seit der allgemeinen Einführung der Inhalationstherapie in die Praxis kann man zwei Arten von Apparaten unterscheiden; diejenigen, die, wie BERGSON angegeben hat, mittelst comprimierter Luft die Zerstäubung vornehmen und die, wie der besprochene SIEGLE'sche, dazu Dampf verwenden. Eine Kombination von beiden stellt der JAHR'sche dar,

der ebenso mit Dampf wie mit komprimierter Luft betrieben werden kann. Ein besonderer Vorzug von ihm soll sein, dass der Inhalationsstrom auf eine bestimmte Temperatur erwärmt werden kann. Da sich diese Angabe noch bei anderen Systemen findet, so will ich sie hier gleich besprechen.

Wir fanden bei unserem einfachen Apparate die Temperatur 3 cm. von der Mündung ungefähr 44° Celsius, was doch wohl genügen dürfte; auch LAZARUS (6) gibt an, dass sie sogar im Munde noch 40—45° betragen könne, es ist also wohl eine besondere Anwärmung bei Apparaten, die mit Dampf arbeiten, nicht nötig, trotzdem empfiehlt BULLING (5) in seiner neusten Veröffentlichung dies als besonderen Vorteil seines Systems und gibt an, dass er eine Temperatur von 45° Celsius bei anderen Systemen nie habe erreichen können. Der JAHR'sche Apparat wird wohl auch heutzutage wenig mehr angewandt; sein Hauptnachteil ist, dass er für den Hausgebrauch zu kompliziert ist. Ueber den CLAR'schen Apparat konnte ich mit Ausnahme der später zu besprechenden Arbeit von EMMERICH keine Angabe in der Literatur finden, derselbe wird nach dem BERGSON'schen System mit komprimierter Luft getrieben. Dasselbe ist bei dem REITZ'schen (7) der Fall; derselbe besitzt eine besonders konstruierte Düse, bei der die medikamentöse Flüssigkeit durch seine Spalten aus einem Gefäss heraustropft und sodann auf Zerstäubungsschlitze trifft, aus denen unter hohem Drucke die Pressluft herauskommt. Dieser Apparat, der in kleinen Zimmern benutzt werden sollte, hat recht gute Erfolge, ist aber in den letzten Jahren wohl durch die Systeme von WASSMUTH und BULLING überholt worden. Diese beiden Systeme haben sich sehr schnell verbreitet, vor allem, da sie auch sehr gross zu « Gesellschafts-Inhalationen » konstruiert und angewendet werden. Ueber ihre Erfolge sind mehrere Arbeiten erschienen, an die sich eine längere Polemik in N° 4, 5, 12, 13, 14 der Münchener medizinischen Wochenschrift anschloss, bis sich herausstelte, dass der verwandte WASSMUTH'sche Apparat nicht richtig funktioniert hatte.

Der WASSMUTH'sche Apparat presst die medikamentöse Lösung unter grossem Druck durch einen besonders konstruierten Zerstäuber senkrecht von oben auf eine horizontal unterhalb der Decke angebrachte Platte. Von hier aus dringen dann die Tröpfchen ins Zimmer; gleichzeitig wird für gute Ventilation gesorgt; er ist in einer Menge Kurorten in Gebrauch gekommen.

Der BULLING'sche zeichnet sich vor allem durch ausserordentlich geschickt konstruierte Düsen aus. Um die Zerstäubungsdüse selbst, die in einer Trommel angebracht ist, sind noch mehrere Düsen nur für Pressluft



angebracht. Die medikamentöse Flüssigkeit mischt sich in den Zerstäubungsdüsen auf sinnreiche Weise mit der Pressluft und tritt durch seine Spalten schon als feiner Nebel hervor, dieser wird nun noch einmal durch die aus den Luftdüsen hervorkommende Pressluft in kleinste Teilchen zerrissen.

Mit den letztgenannten Apparaten machte EMMERICH eine Anzahl von Versuchen. Was die Zahl der Tröpfchen angeht, so fand er bei dem BULLING'schen Apparate als günstigstes Resultat in einer Minute auf den Quadratzentimeter 11143 Tröpfchen, bei dem REITZ'schen Apparate in einem Inhalationsraum 3000 und in dem anderen 1600 Kochsalzkrystalle, bei dem CLAR'schen nur 1000 Krystalle (die beiden letztgenannten Apparate ergaben keine Tröpfchen, da dieselben vorher verdunsteten, ehe sie aufgefangen werden konnten). Der WASSMUTH'sche Apparate lieferte nach späteren Untersuchungen von EMMERICH und GERLACH (12) in der Minute und auf den Quadratzentimeter 14000 Tröpfchen. Vergleichen wir hiermit die mit dem SIEGLE'schen Apparat gewonnenen Zahlen, so ergibt sich überraschender Weise, dass die Zahl der Tröpfchen auf die Entfernungen bis 75 centim. dieselben noch übertrifft, denn wir erhielten hier ja bereits in der Sekunde 6500 Tröpfchen im günstigsten Fall auf den Quadratzentimeter. Hierbei ist aber natürlich zu bemerken, dass wir unsere Objektträger in die günstigste Lage in den Kegel brachten, während die anderen Versuche im Zimmer in grösserer Entfernung gemacht wurden.

Was nun die Grösse der Tröpfchen angeht. so fand EMMERICH, wenn er den BULLING'schen Apparat ohne Pressluftdüsen gehen liess, zahlreiche Tröpfchen mit einem Durchmesser von 0,06 mm. die grössten hatten einen Durchmesser von 0,1 mm. am zahlreichsten waren solche von 0,0006 mm. bis 0,012 mm. Wenn er jedoch den Apparat mit voller Kraft arbeiten liess, so fand er « nur sehr wenige Tröpfchen mit 0,06 mm. Durchmesser; viele hatten einen Durchmesser von 0,012 bis 0,018 mm.; und am zahlreichsten waren die kleinsten Tröpfchen von 0,0006 mm. bis zur Grenze des bei 500facher Vergrösserung sichtbaren. » Vergleichen wir hiermit unsere Resultate mit dem SIEGLE'schen Apparat, so können wir ebenfalls dessen Leistungen nicht als geringe bezeichnen. Denn wir hatten gefunden, dass der grösste Teil der Tröpfchen einen Duchmesser von 0,01 mm., die kleinsten von 0,005 mm., die grossen von 0,1 mm. hatten. Bei der Grösse der Tröpfchen des WASSMUTH'schen Apparates ist nur angegeben, dass sie meistens von der Grösse eines roten Blutkörperchens waren, viele noch kleiner, nur wenige darüber, also viel kleiner als die vom SIEGLE'schen Apparat gelieferten. Natürlich haben

diese grossen Apparate ihre ganz besonderen Vorzüge, wie der stundenlange, ungezwungene Aufenthalt in diesen Räumen, infolgedessen das Atmen ganz ohne jede Störung nnd natürlich vor sich geht, und vor allem die Kleinheit der in der Luft schwebenden Tröpfchen. Aber dem grössten Teile der Kranken wird es unmöglich sein, sich in solche Räume zu begeben, denn solche Apparate werden doch nur in grossen Städten und Kurorten aufgestellt, wohin sich der ärmere Teil der Bevölkerung nicht begeben kann, zudem ist ein grosser Teil der der Inhalationstherapie bedürftigen Kranken bettlägerig. Daher ist es dringend nötig, nebenbei auch noch kleinere Apparate zu haben. Nun haben sowohl WASSMUTH als BULLING solche konstruiert. Der BULLING'sche (5) ist wieder nach dem Prinzipe des SIEGLE'schen angelegt. Er besitzt eine einfache Düse und eine Vorrichtung, um die Temperatur des Inhalationsstromes nach Belieben ziemlich genau zu regulieren und zwar durch Luftzutritt zum Inhalationsstrom. Dass wir das Anwärmen des Inhalationsstromes nicht für nötig halten. haben wir schon oben erwähnt; warum aber dieser Apparat Vorrichtungen hat, um den Inhalationsstrom bis auf 20° Celsius abzukühlen, ist nicht recht einzusehen. Derartige Inhalationen werden doch wohl kaum verwandt. Der kleinere WASSMUTH'sche Apparat ist sehr exakt gearbeitet, aber etwas kompliziert. Bei ihm ist das hervorstechendste, dass der Dampf noch einmal durch eine zweite Flamme überhitzt wird, ehe er in den Zerstäuber geht. Zu diesem Zwecke bildet das aus dem Dampfkessel kommende Rohr eine Schleife, die durch eine besondere Spiritusflamme erhitzt wird. Der überhitzte Dampf kommt dann in einem Zerstäuber mit der medikamentösen Flüssigkeit zusammen. Für den Hausgebrauch dürfte er wohl etwas teuer und kompliziert sein.

Einen originellen und dabei sehr einfachen Apparat hat neuerdings SÄNGER (15) angegeben. Hier saugt der aus dem Dampfkessel durch das BERGSON'sche Röhrchen kommende Dampf nicht medikamentöse Flüssigkeit, sondern nur die Dämpfe an, die über der erwärmten Flüssigkeit stehen. Mit demselben können infolgedessen nur leicht verdunstende Substanzen in gasförmigen Aggregatzustand inhaliert werden. Die Leistungen des Apparates sind wohl auch nicht allzu grosse. So gibt SÄNGER selbst an, dass der Apparat während 15—25 Minuten 2—3 c.c. Terpentinöl gebraucht. In Gegensatze hier zu hatten wir gefunden, dass der SIEGLE'sche Apparat in *einer* Minute 6 gr. = 6,89 c.c. Terpentinöl auswirft.

SÄNGER ging allerdings bei der Konstruktion seines Apparates von der Ansicht aus, dass dem Zwecke der Inhalation nur dann entsprochen

werde, wenn die Inhalationsflüssigkeit noch in zerstäubtem Zustande die erkrankte Schleimhaut erreiche.

Hiermit kommen wir zu der letzten noch zu behandelnden Frage, nämlich wie weit die Inhalationsflüssigkeiten merklich in die Luftwege eindringen. Dass staubförmige Körperchen in die Luftwege eindringen können, gilt schon seit langem als feststehende Tatsache. Etwas anderes ist es mit der Tröpfcheninhalation. Der Streit hierüber ist nicht erloschen, seitdem SALES-GIRON die Inhalationstherapie eingeführt hat. Und die Gründe dafür, dass diese Frage nicht leicht zu entscheiden ist, sind leicht einzusehen; denn es ist ausserordentlich schwer, beweisende Tierversuche für oder gegen den Nutzen der Inhalationstherapie anzustellen. Die Tiere atmen normaler Weise eben nicht durch den *Mund*, sondern nur durch die Nase und diese stellt auch noch dem Inhalationsstrom viel grössere Hindernisse in den Weg als die Nase des Menschen. Wenn wir aber den Tieren die Nase gewaltsam verschliessen und sie so zwingen, durch den Mund zu atmen, so wehren sie sich auf alle Weise und atmen forziert; wir erhalten so wieder ganz unnatürliche Verhältnisse. Versuche an Menschen sind ja auch gemacht worden, doch sind dieselben immer nur so weit kontrollierbar, als wir mit dem Kehlkopfspiegel sehen können bezw. bei Tracheotomierten, soweit als man von der Tracheotomiewunde aus in die Luftröhre gelangen kann. Die subjektiven Empfindungen, wie sie DEMARQUAI (16), WEDEMANN (17), WALDENBURG (1) erwähnen, müssen wir natürlich ausschalten. Schon 1861 gelang es übrigens ZDEKAUER (18) in St-Petersburg bei einem gestorbenen Lungenkranken, der kurz vor dem Tode Eisenchlorid inhaliert hatte, überall in Lungengewebe mehr Eisen nachzuweisen als normaler Weise darin enthalten ist und LEWIN (19) fand ganz ähnlich in der Flüssigkeit einer Kaverne freies Eisen. Der erste, dem es bein Tierversuchen gelang, Inhalationsflüssigkeit in der Lunge nachzuweisen, war DEMARQUAI. Er liess Kaninchen Eisenchloridlösung durch den gewaltsam geöffneten Mund einatmen, tötete die Tiere und konnte dann mittelst gelben Blutlaugensalzes eine Blaufärbung bis ins Lungenparenchym hinein nachweisen. Bei Hunden gelang der Versuch bis zu den Bronchien. Seine Hauptgegner waren PIÉTA-SANTA (20/21), der bei seinen Versuchen mit jungen Ziegen und Kaninchen keine Erfolge finden konnte, sowie FOURNIÉ (22) und BRIAU (23). Jedoch stellte sich bereits 1862 die Académie de médecine in Paris auf den Standpunkt DEMARQUAIS und erkannte das Eindringen der Tröpfchen bei den Inhalationen in das Lungengewebe an. WALDENBURG war der erste, der einen Apparat aus Glastrichtern, Röhren und Gummischläuchen konstruierte, um sich so ein

Abbild der Luftwege zu machen; derartige Versuche haben nach ihm noch mehrere, zuletzt Sänger (24) und Emmerich (9) angestellt. Waldenburg kam zu einem positiven Resultate, Sänger, der einen Siegle'schen Apparat benutzte, zu einem negativen. Emmerich, der sich allerdings des Bulling'schen Apparates bediente, erhielt sehr gute Resultate. Die letzten und wohl beweisenden Tierversuche jedoch stellte Emmerich (4) an. Er liess in den Bulling'schen Inhalationsraum zwei Hunde anketten und 1 Stunde lang 2 % Borsäurelösung versprühen. Die Hunde wurden dann plötzlich getötet, der Brustkorb geöffnet und die Lungenränder abgeschnitten. Wenn er nun die Lungenränder untersuchte, so war in ihren durch Flammenreaktion und Kurkumapapier Bor nachzuweisen. Den Einwand, dass die Hunde, wie es ja sicher geschieht, von der Borlösung verschluckt hätten und diese so auf dem Blutwege in die Lungen gekommen wäre, widerlegte er damit, dass er das Blut untersuchte und in ihm kein Bor fand; bedauerlicher Weise wurde es verabsäumt, auch den Mageninhalt zu untersuchen. Die Hunde hatten während des ganzen Versuches ruhig durch die Nase geatmet, also waren viel ungünstigere Verhältnisse als bei der Mundatmung des Menschen vorhanden gewesen. Um zu bestimmen, ob die bei Sooleinhalation in die Lungen kommenden Kochsalzquantitäten gering oder grösser sind, stellte er eine ganz ähnliche Versuchsreihe an; er fand, mit seinem ja allerdings vorzüglichen Apparat, dass innerhalb einer Stunde za. 4 c.c. 4prozentiger Soole in die feinsten Bronchien und Alveolen der Hundelunge gelangten. Bei dieser Gelegenheit macht übrigens Emmerich auch ganz richtig darauf aufmerksam, dass die kleinsten Tropfen des Bulling'schen Apparates nur 0,0006 mm. Durchmesser haben, während der eines kindlichen Alveolus 0,1 mm. beträgt. Wie wir sehen, stellt ein solcher also auch einem Tröpfchen aus unserem Apparate vom Durchmesser 0,01 mm. kein Hindernis entgegen, falls es nicht vorher aufgehalten wird.

Wenn wir diese Resultate natürlich auch nicht ohne weiteres auf den Siegle'schen Inhalationsapparat übertragen können, so können wir doch daraus den theoretischen Schluss ziehen, dass bei Tröpfcheninhalation des Eindringen des Inhalationsstromes in die feineren Lungenpartieen möglich ist. Da, wie wir gesehen haben, die Leistungen des Siegle'schen Apparates gar nicht so schlechte sind, die Emmerich'schen Versuche aber unter besonders ungünstigen Verhaltnissen (Nase des Hundes) noch gute Resultate gaben, so glauben wir hieraus den Schluss ziehen zu können, dass auch bei dem Siegle'schen Apparat der Inhalationsstrom in die feineren Lungenpartieen eindringt. Es wäre hier zum Schlusse nun noch

eine Frage zu erörtern. SÄNGER (24) macht auf folgendes aufmerksam. Wahrscheinlich vereinigt sich bereits ein grosser Teil des Inhalationsstromes im hinteren Teil des Rachens und gerät durch Herabtropfen in den Kehlkopf. Ein weiterer Teil durch das sogenannte « Sich verschlucken », das nach SÄNGER regelmässig beim Inhalieren auftreten soll. Den Einwand, dass beim Herabtropfen in den Kehlkopf doch ein fortwährender starker Hustenreiz stattfinden müsse, begegnet SÄNGER damit, dass der Kehlkopf schliesslich ermüde, was doch recht unwahrscheinlich ist. Das jedes Mal beim Inhalieren ein « Sich verschlucken » stattfinde, müssen wir aber entschieden bestreiten, hiergegen sprechen doch alle praktischen Erfahrungen Dass auch durch Diffusion ein Teil der medikamentösen Flüssigkeit in die tieferen Lungenteile komme, ist nicht wohl zu bestreiten; EMMERICH konnte dies teilweise direkt mit dem Kehlkopfspiegel beobachten, indem er Methylenblau inhalieren liess. Der übrige Teil des Stromes wird nun seiner Meinung nach, die er auch durch Experimente mit Glasröhren u. s. w. zu stützen suchte, auch bald zu Tröpfchen niedergeschlagen und dann noch durch die Inspirationskraft ein Stück fortgezogen. Es ist aber gar nicht so wichtig, *wie* die medikamentöse Flüssigkeit in die Bronchien und Alveolen kommt; denn der Zweck, der mit der Inhalation zerstäubter Flüssigkeit verbunden wird, ist doch nicht allein, wie er sagt, « eine möglichst feine und gleichmässige Verteilung des Mittels auf der erkrankten Schleimhaut, » sondern vor allem ist es wichtig, dass überhaupt eine Berieselung der Schleimhaut stattfindet und dass der Arzt dadurch in die Lage versetzt wird, diese erkrankten Schleimhäute lokal zu behandeln und, das glauben wir, ist mit den kleinen Inhalationsapparaten sehr wohl möglich. Natürlich liegt es uns fern, die vielen Fehler des kleinen SIEGLE'schen Apparates übergehen zu wollen. Hierher gehört hauptsächlich, dass das Sicherheitsventil trotz aller Verbesserungen immer noch sehr oft einrostet und dann die Gefahr einer Explosion eintritt, vor allem wenn sich noch die BERGSON'schen Röhrchen verlegen. Ferner ist es ein Unding, dass ein derartiger Apparat, der doch viel am Krankenbett gebraucht wird und an dem eine offene Flamme brennt, seinen Schwerpunkt ganz weit oben und dazu einen sehr unsicheren Fuss besitzt, sodass ein leichter Stoss genügt, um ihn umzuwerfen, wodurch gerade am Krankenbett recht unangenehme Folgen eintreten können. Auch müsste der Apparat alles in allem etwas solider konstruiert sein, um nicht fortwährend Defekte darzubieten. Endlich wäre durch eine bessere Spirituslampe die Leistung wohl noch zu steigern.

Es hat sich also folgendes ergeben :

1. Der alte SIEGLE'sche Inhalationsapparat ist ein guter, brauchbarer Apparat, insbesondere

a) genügt bei weitem die Zahl der Tröpfchen, die er liefert,

b) ist auch die durchschnittliche Grösse der Tröpfchen nicht ungünstig zu bezeichnen.

2. Wir schlagen folgende Verbesserungen vor :

a) der Apparat ist mit einem gut funktionierenden Sicherheitsventil, einem massiven, schweren Fusse und einer gut und gleichmässig brennenden, eine Stellschraube besitzenden Spirituslampe zu versehen.

b) Der Glastrichter ist zu verwerfen; an seine Stelle wäre dem Apparat eine wasserdichte Schürze und ein Schutz für die Augen (Automobilbrille?) beizugeben.

c) Der horizontale Schenkel der Bergsonschen Röhrchen ist um 15° nach oben zu biegen und dann die Mündung in die Höhe des Mundes des Kranken zu stellen, der sich dem Apparat möglichst nähert.

Es dürfte nun an der Praxis liegen, diese theoretisch gewonnenen Schlüsse zu verwerten.

Zum Schlusse ist es mir noch eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer. Herrn Professor Dr KIONKA, für die Anregung zu dieser Arbeit und für das Interesse, das er ihrem Fortschreiten stets entgegengebracht hat, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. WALDENBURG : *Die lokale Behandlung der Krankheiten der Atmnngsorgane.*

2. MARCUSE : *Kannten die Alten Inhalationen?* Berl. klin. Wochenschr., 1902, p. 597.

3. KAPPELER : *Anaesthetica,* in « Deutsche Chirurgie, herausgegeben von BILLROTH und LUECKE », Lieferung 20. Stuttgart, 1880.

4. EMMERICH : *Kann in Inhalationen bei richtigem Betriebe eine grössere Menge der zerstäubten Flüssigkeit in die Lungen gelangen?* Münch. med Wochenschr., 1902, p. 1610.

5. BULLING : *Inhalationsverfahren.* München, 1903.

6. LAZARUS : In EULENBURG und SAMUEL's Lehrbuch der allgem. Therapie, Bd. II.

7. LAZARUS : In EULENBURG's encyclopäd. Jahrbüchern, Bd. XI, Neue Folge, 2. Jahrg.

8. A. SCHEIDT : In PENZOLDT und STINTZING's Lehrbuch der allgem. Therapie, III.

9. EMMERICH : *Vergleichende Untersuchungen über die Leistungen versehiedener Inhalationsapparate.* Münch. med. Wochenschr., 1901, p. 1050.

10. WAGNER : *Ueber Inhalationen.* Thür. Saisonnachrichten, 1890, No 13.

11. JAHR : *Ein neuer Inhalationsapparat.* Therap. Monatshefte, 1890. No 7.

12. BULLING : *Ein neuer Zerstäubungsapparat.* Münch. med., Wochenschr., 1901, p. 1049.

13. WASSMUTH : *Vergleichende Untersuchungen über die Leistungen verschiedener Inhalationssysteme.* ebenda. p. 1353.

14. EMMERICH und GERLACH : *Die Leistung des* WASSMUTH'schen *Inhalationsapparates,* ebenda, p. 2104.

15. SÄNGER : *Zur Verwandlunng von Arzeneimitteln in gasförmigen Aggregatzustande.* Therap. Monatshefte, Jan. 1903.

16. DAMARQUAI : *Mémoire sur la pénétration dans les voies aériennes des liquides pulverisées.* Bulletin de l'Académie, 1861.

17. WEDEMANN : *Inhalation medic. Flüssigkeit.* Würzb. med. Zeitschrift, 1863.

18. ZDEKAUER : *Zur Therapie der Lungenblutung.* Wiener medic. Zeitschrift, 1861, No 30-31.

19. LEWIN : *Die Inhalationstherapie in Krankheiten der Respirationsorgane.* II. Aufl., Berlin, 1865.

20. PIÉTA-SANTA : *Sur la pulvérisation.* L'Union Médicale, 1861, No 43, 44, 59.

21. PIÉTA-SANTA : *De la pulvériation aux Eaux-Bonnes.* Gazette médic. de Paris, 1861, No 41, 42, 43.

22. FOURNIÉ : *De la pénétration des corps pulverisés.* L'union médicale, 1861, T. XI, p. 582 u. 598.

23. BRIAU : Gazette hehdomadaire, 1861, No 14 u. 15.

24. SÄNGER : *Ueber die Inhalation zerstäubter Flüssigkeit.* Münch. medizin Wochenschr., 1901, p. 831.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Zur Pharmakologie der ätherischen Oele

VON

Dr med. RICHARD MATZEL,

Assistent am physiol. Institut der Universität.

In den letzten Jahrzehnten hat die chemische Forschung (Wallach, Semmler u. a.) sich sehr eingehend mit den ätherischen Oelen, nämlich den Terpenen und ihren Abkömmlingen beschäftigt, und nicht nur eine grosse Zahl von Körpern dieser Klasse hergestellt, sondern auch in ihrem chemischen Bau und ihren Eigenschaften erforscht. Um so weniger wusste man dagegen noch bis vor kurzem über ihre physiologische Wirkung und ihr Schicksal im Tierkörper; eigentlich erst in den letzten Jahren haben einige Autoren dieses Gebiet eingehender durchforscht. Bahnbrechend in dieser Richtung war die Arbeit von Schmiedeberg und Meyer (1) welche zeigten, dass der Kampher den tierischen Körper an Glukuronsäure gepart als Kamphoglukuronsäure verlässt. In der Folgezeit lernte man dann noch unendlich viele Körper kennen, die aus dem tierischen Organismus als geparte Verbindungen ausgeschieden werden. Die hydroaromatischen ätherischen Oele werden überwiegend als geparte Glukuronsäuren entfernt, und zwar erfahren die hydroxylhaltigen im allgemeinen keine Veränderung ihres Kernes, wie z. B. Menthol, Borneol, Sabinol u. a, während die als Terpene bezeichneten sauerstoffreien Verbindungen wie Pinen, Camphen, Phellandren, Sabinen, — sowie die Ketone wie

(1) Schmiedeberg und Meyer : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. III, 1879, S. 422—450.

z. B. Kampher, Fenchon, Pulegon, Carvon — durch Oxydation und Bildung einer Hydroxylgruppe in eine parungsfähige Form übergeführt werden, was beim Thujon nicht durch Oxydation sondern durch Hydratation erreicht wird. In reiner Form, sei es als krystallisiertes Salz oder als freie Säure, hat man von den ätherischen Oelen bisher nur die Campho- (SCHMIEDEBERG und MEYER s. o.) Borneol- Menthol- [E. FROMM und P. CLEMENS (1)] Thujonhydrat- [H. HILDEBRANDT (2)] und die Camphenglykolmonoglukuronsäure erhalten [E. FROMM und H. HILDEBRANDT und P. CLEMENS (3)].

Ein besonderes Interesse haben neuerdings die als Terpineole bezeichneten Verbindungen gewonnen, weil es W. H. PERKIN, jun. (4) gelungen ist, zwei derselben, welche bereits aus dem Pinen bez. Terpinhydrat chemisch rein gewonnen waren, synthetisch darzustellen und ihre Konstitution zu bestätigen [K. STEPHAN und J. HELLE (5)]. Bei meinen Versuchen mit dem beiden Terpineolen vom Schmelzpunkt 32° und 35° C, die ich der Liberalität der Firma SCHIMMEL & C° in Miltitz bei Leipzig verdanke, wurde besonders darauf geachtet, ob die beiden Isomeren in ihrem physiologischen Verhalten und bezüglich ihres Schicksals im Tierkörper wesentliche Unterschiede boten.

Beim längeren Stehen der schön krystallisierten Körper war zu beobachten, dass das Terpineol 35° sich zu verflüssigen beginnt, während Terpineol 32° Neigung hat zu sublimieren Die beiden Isomeren sind durch einen verschiedenartigen Geruch ausgezeichnet, der bei Terpineol 35° ein fliederähnlicher ist, was seine Verwendung in der Technik zur Folge hatte.

Ueber Terpineol liegt bisher nur eine Abhandlung von medizinischer Seite vor, [GOLDSTEIN (6)] in welcher lähmende Wirkung bei Tieren angegeben und die Vermutung ausgesprochen wird, dass die Substanz im Harn als geparte Glukuronsäure erscheint. Mit Rücksicht auf den damaligen Stand der chemischen Kenntnis dieses Körpers dürfte es sich jedoch nicht um ein einheitliches Präparat gehandelt haben.

---

(1) E. FROMM und P. CLEMENS : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 34, 1901/1902, S. 390 ff.

(2) H. HILDEBRANDT : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 36, 1902, S. 453.

(3) E. FROMM, H. HILDEBRANDT und P. CLEMENS : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 37, 1903, S. 189—202.

(4) W. H. PERKIN, jun. : Journ. chem. Soc., 85, 1904, S. 654 und Bericht von SCHIMMEL & C°, Miltitz, Oktober 1904.

(5) K. STEPHAN und J. HELLE : Berliner Berichte, 35, 1902, 2155 ff.

(6) GOLDSTEIN : I. D., Berlin, 1891.

I. Terpineol vom Schm. 32°.

VERSUCHE AM KANINCHEN.

44 gr. Terpineol 32° wurden geschmolzen mit dem doppelten Gewicht Olivenöl versetzt, sodass 4 c.c. des Gewichtes ungefähr 1 gr. davon enthielten. Drei Kaninchen von 3140, 2670 bezw. 2370 gr. Gewicht, erhielten zuerst täglich je 1 gr. Terpineol 32°, durch Magensonde eingeführt; die Tiere zeigten die gewöhnliche Fresslust und boten überhaupt keine abnormen Erscheinungen. Am 4. Tage ging das grösste Tier infolge eines Versehens beim Eingeben ein und wurde seziert. Der Magen zeigt völlig normalen Befund, ebenso auch das Duodenum; in den späteren Dünndarmabschnitten bemerkt man eine zunehmende Rötung, welche nach dem Dickdarm zu wieder abnimmt. Man sieht an den am stärksten geröteten Stellen gut begrenzte Blutaustritte (kapilläre Blutungen). Die Nieren zeigen auf dem Durchschnitt besonders an der Grenzschicht Stauung.

Aehnliche Sektionsbefunde sind wiederholt bei anderen ätherischen Oelen beschrieben worden. Die beiden überlebenden Tiere bekamen dann täglich je 2 gr. Terpineol 32, einmal sogar 3 gr. ohne jedoch jemals auch nur die geringste Störung aufzuweisen. Während des ganzen Versuchs wurden sie mit Hafer, Kleie und Mohrrüben gefüttert. Der frische Harn enthielt bei verschiedenfach angestellten Versuchen weder Eiweiss noch Zucker. Auch beim lange fortgesetzten Kochen mit FEHLING'scher Lösung gab er keine Reduktion; dagegen trat beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren anfänglich ein ätherischer Geruch auf, der bei längerem Kochen verschwand. Der so behandelte Urin wurde nach dem Abkühlen alkalisch gemacht und reduzierte sehr deutlich FEHLING'sche Lösung. Diese Versuche wurden, um Fehler auszuschliessen, verschiedenfach wiederholt, aber immer mit demselben Resultat. Während der ganzen Versuchszeit wurde der Urin gesammelt und nach dem bekannten Bleiverfahren behandelt. Täglich wurde der frischgelassene Harn mit neutralem Bleiazetat ausgefällt, wobei auch eine Zersetzung durch Fäulnis vermieden wurde. Nach Beendigung der Fütterung wurde dann das Filtrat mit basischem Bleiazetat (Liq. Plumb. subacet.) vollständig ausgefällt und der Niederschlag wiederholt mit destilliertem Wasser ausgewaschen. Der basische Bleiniederschlag wurde dann vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt, und das Filtrat unter beständigem Rühren mit einem Ueberschuss von Bariumkarbonat erwärmt, wobei kein ätherischer Geruch auftrat. Im Filtrat wurde mittelst Kaliumsulfates das Barium durch Kalium ersetzt; aus dem filtrierten Kaliumsalz schieden sich beim vorsichtigen



Einengen krystallinische Massen aus, die durch Umkystallisieren gereinigt wurden. Weitere Mengen der neuen Verbindung wurden durch Einengen der Mutterlauge gewonnen; letztere wurden, als nichts mehr aus ihnen zum Auskrystallisieren zu bringen war, mit destilliertem Wasser verdünnt, und vom neuem dem Bleiverfahren unterworfen Auf demselben Wege das entsprechende Natriumsalz herzustellen, gelang trotz aller angewandten Mühe nicht; deshalb wurde eine Lösung des reinen Kalisalzes mit Liq. Plumb. subacet. ausgefällt und der sorgfältig ausgewaschene Niederschlag in der oben beschriebenen Weise weiter behandelt, wobei nur statt des Kaliumsulfates, Natriumsulfat verwendet wurde. Nach dem Eindunsten und Umkrystallisieren bildete das Natriumsalz schneeweisse Krystalle, die in Wasser leicht löslich sind.

Ungefähr 4 5 gr. des reinen Kaliumsalzes wurden mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und wiederholt mit Essigäther ausgeschüttelt und letzterer mit überchüssigem Bariumkarbonat versetzt und abdestilliert. Der Rückstand wurde mit destilliertem Wasser versetzt und aus dem Filtrat durch vorsichtiges Einengen schneeweisse Krystalle eines Bariumsalzes erhalten.

Die freie Säure wurde aus dem Bariumsalz durch vorsichtiges Ausfällen des Bariums mit verdünnter Schwefelsäure und langsames Einengen des Filtrates gewonnen, wobei kein ätherischer Geruch auftrat. Die Krystallisation erfolgte erst nach dem Reiben mit dem Glasstabe, der mit Alkohol versetzten Masse. Die freie Säure bildet feine weisse Nadeln, die bei 110—119° C glatt unter Bräunung schmelzen.

Wurde eine Probe der freien Säure oder des Kaliumsalzes mit verdünnter Schwefelsäure gekocht, so trübte sich die vorher klare Lösung, und es trat der sehr charakteristische Geruch des Terpineol 32° auf; beim Destillieren dieser Lösung unter Durchleiten von heissem Wasserdampf schwimmen auf dem Destillat Oeltropfen mit dem typischen Terpineolgeruch. Es geht also aus diesem Versuch hervor, dass das Terpineol 32° bei der Tierpassage zum Teil wenigstens keine Veränderung seines Kernes bei der Parung erfährt. Der Destillationsrückstand reduzierte alkalische Kupferlösung sehr deutlich, während das ungespaltene Kaliumsalz FEHLING'sche Lösung trotz langefortgesetzten Kochens nicht reduzierte, ebensowenig trat ein ätherischer Geruch auf.

Einige Krystalle des reinen Kaliumsalzes werden in Wasser gelöst mit Phlorogluzin und starker Salzsäure gekocht; die milchig getrübte Lösung entwickelt einen deutlichen Geruch nach Terpineol 32° Bald entwickelte sich eine schwach rötliche Färbung, die in Rotviolett übergeht. Nach dem

Verdünnen mit Wasser zeigt die Lösung spektroskopisch in der Mitte zwischen D und E den Absorptionsstreifen der für Pentosen und Glukuronsäure eigentümlich ist. [TOLLENS (1), SALKOWSKI (2).] Beim Ausschütteln mit Amylalkohol wird der Streifen noch deutlicher.

Die freie Säure von Terpineol 32° wurde ebenfalls in Lösung mit konzentrierter Salzsäure und Orzin gekocht; im Spektrum der amylalkoholischen Lösung wurde zwischen C und D nahe an C der für Pentosen und Glukuronsäure charakteristische Streifen sichtbar. [TOLLENS (3), SALKOWSKI (4).] Bezüglich der Eindeutigkeit der *Orzinprobe* bestehen auch in der neusten Zeit noch Meinungsverschiedenenheiten Die Farbenveränderung, welche der Amylalkohol beim Ausschütteln der mit Orzin und Salzäure gekochten Flüssigkeit erfährt, tritt nach den Beobachtungen von E. C. VAN LEERSUM (5) auch dann ein, wenn man nicht Pentose bez. Glukuronsäure mit Orzin und Salzsäure gekocht hat, sondern auch wenn man Dextrose anwendet. Es ist jedoch nach meinen Beobachtungen schon blosses Stehenlassen einer Mischung von Orzin, Salzsäure und Amylalkohol ausreichend, um die Grünfärbung allmählich auftreten zu lassen, während Salzsäure oder Orzin allein mit Amylalkohol keine derartige Färbung geben. Das charakteristische bei dieser Probe ist lediglich das Auftreten des Absorptionstreifen zwischen C und D, welcher nur bei Gegenwart einer Pentose oder der Glukuronsäure entsteht. Da immerhin die Farbenveränderungen des Amylalkohols zu Täuschungen Anlass geben könnte, scheint mir der Vorschlag L. ROSENTHALER's (6) beachtenswert, anstelle des Amylalkohols sich des Amylenhydrates zu bedienen, welches nach dessen Angaben bei Gegenwart von Pentosen bezw. Glukuronsäure eine Grünfärbung zeigt, doch scheint mir auch hier der Hauptwert in dem Nachweis des Absorptionstreifens zu liegen. Nach allen diesen Reaktionen war es höchst wahrscheinlich, dass eine geparte Glukuronsäure vorlag, zumal da ja alle bisher untersuchten ätherischen Oele der hydroaromatischen Gruppe im Tierkörper die gleiche Parung eingehen. Zur Gewissheit wurde diese Annahme durch einige Kalium- bezw. Bariumbestimmungen, die mit den entsprechenden reinen, krystallisierten Salzen angestellt wurden.

(1) TOLLENS: Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. 29, S. 1204.
(2) SALKOWSKI: Zeitschr. f. physiol. Chem., XXVII, 1899, S. 514.
(3) TOLLENS: Ann. d. Chem., 260, S. 395.
(4) SALKOWSKI: l. c., 514 ff.
(5) E. C. VAN LEERSUM: Beitr. z. chem. Phys. u. Path., V. Bd. 10. H. 1904. S. 510 ff.
(6) L. ROSENTHALER: Arch. f. Pharmacie, Bd. 243, Heft 4, 1905. S. 247.



Es zeigte 0,1045 gr. des schneeweissen, krystallisierten Kaliumsalzes, das zuvor einige Tage im Vakuum über Schwefelsäure gestanden hatte, nach längerem Aufenthalt im Trockenschrank bei Temperaturen bis zu 120° C einen Gewichtsverlust von 0,2 mgr. Eine zweite Probe von 0,1050 gr. verlor bei gleichen Bedingungen unter starker Bräunung 1,7 mgr. während ein Molekül Krystallwasser fast 5 % ausmachen würde. In beiden Fällen ist der Gewichtsverlust durch die eingetretene Zersetzung hinreichend erklärt. Bei den Kaliumbestimmungen wurde das Salz mit verdünnter Schwefelsäure verkohlt und dann verascht.

I. 0,1247 gr. Kaliumsalz ergaben 0,0279 gr. K_2SO_4, woraus sich 10,047 % K berechnen lassen.

II. 0,1071 gr. Kaliumsalz ergaben 0,0242 gr. K_2SO_4, woraus sich 10,147 % K berechnen lassen.

Nach demselben Verfahren wurden die Bariumbestimmungen angestellt.

I. 0,1138 gr. Bariumsalz ergaben 0,0315 gr. $BaSO_4$, woraus sich 16,291 % Ba berechnen lassen.

II. 0,1168 gr. Bariumsalz ergaben 0,0327 gr. $BaSO_4$, woraus sich 16,477 % Ba berechnen lassen.

BLUM (1) nimmt bei der Thymolglukuronsäure an, dass die Glukuronsäure als zweisäuriger Alkohol reagiert habe, da bei der gepaarten Verbindung kein Wasseraustritt nachzuweisen war. Eine ähnliche Konstitution dürfte auch bei den von mir isolierten Verbindungen vorliegen. Denn das K. bez. das Ba-Salz einer einbasischen Säure von der Formel $C_{16}H_{28}O_8$ muss 10,133 % K. bez. 16,518 % Ba enthalten, worauf die gefundenen Werte fast genau stimmen. Ausserdem scheint mir für eine Kondensation ohne Wasseraustritt auch noch das Ergebnis einiger Versuche zu sprechen, die ich angestellt habe, um die Einwirkung des Emulsins und der Hefe auf die geparte Glukuronsäure zu prüfen. NEUBERG und NEIMANN (2) haben nachgewiesen, dass einige geparte Glukuronsäuren, welche unter Wasseraustritt nach dem Typus der β-Glukoside gebaut sind, durch Emulsin und Kefirlaktase langsam und partiell hydrolysiert werden. Es gelang mir jedoch nicht mit Sicherheit eine Spaltung der Terpineolverbindung durch Emulsin oder Hefe hervorzubringen.

Es geht also aus diesen Versuchen mit fast absoluter Sicherheit hervor, dass das Terpineol vom Schmp. 32° C vom Kaninchen zum Teil wenigstens,

---

(1) BLUM : Zeitschr. f. physiol. Chem., XVI, 1892, S. 522.

(2) NEUBERG und NEIMANN : Zeitschr. f. physiolog. Chem., XLIV, 1905, S. 114—126.

ohne sich sonst zu verändern mit Glukuronsäure gepart durch die Nieren entfernt wird. Eine Ausscheidung durch die Lungen konnte mit dem Geruch nicht beobachtet werden, obwohl eine solche immerhin wahrscheinlich ist.

Ein Teil der freien Säure wurde mit Ammoniak neutralisiert und vorsichtig eingeengt. Das Salz zeigte jedoch keine Neigung zu krystallisieren.

Nach NEUBERG und NEIMANN (l. c.) sind alle Salze der Phenolglukuronsäure bis auf die durch Bleiessig gefällten basischen Bleiverbindungen wasserlöslich. Nicht ganz ebenso verhalten sich die Salze der Terpineol- 32° Glukuronsäure, denn das Kaliumsalz in wässriger Lösung gibt mit einer Lösung von :

1) $CuSO_4$ zunächst Trübung, beim Erwärmen Ausfällung eines schwach bläulichen Niederschlages.

2) $ZnSO_4$ klare Lösung.

3) $Co(NO_3)_2$ klare Lösung.

4) Neutralem Bleiazetat klare Lösung.

5) Basischem Bleiazetat voluminösen, weissen Niederschlag.

6) $FeCl_3$ gelben, scheinbar amorphen Niederschlag.

7) $FeSO_4$ klare Lösung, die sich beim Erwärmen schwach trübt; nach mehrwöchentlichem Stehen an der Luft bildet sich ein gelber Niederschlag wie bei 6.

8) $HgNO_3$ sofort grauschwarzen Niederschlag.

9) $HgCl_2$ klare Lösung. Beim Erwärmen sofort weisse Trübung und Geruch nach Terpineol 32°.

10) $AgNO_3$ klare Lösung; beim Erwärmen nur ganz schwache Bräunung.

Da es von Interesse zu wissen war, ob die geparte Verbindung selbst gegen Fäulniseinflüsse widerstandsfähig ist, wurde am 6. VI. 04, 1 gr. des Kaliumsalzes in Wasser gelöst mit Leber, Milz, Niere und einigen Darmschlingen vom Kaninchen bei Zimmertemperatur der bald eintretenden Fäulnis überlassen. Am 18. VI. wurde dann das Gemisch filtriert und das Filtrat mit Weinsäure schwach angeäuert und bis zur Ausfällung der Eiweisse gekocht. Aus dem mit Schwefelsäure versetzten klaren Filtrat liess sich selbst bei lange fortgesetztem Kochen unter Durchleiten von erhitzten Wasserdämpfen keine Terpineol überdestillieren; ebensowenig liess sich im Destillationsrückstand eine reduzierende Substanz nachweisen.

Die geparte Verbindung wird durch die Fäulnis über ihren aromatischen Kern hinaus gespalten und zerlegt(1).

Terpineol 32° hat zwischen dem 8. und 9. C-Atom eine doppelte Bindung, welche auch in der geparten Verbindung noch nachweisbar ist; wurden nämlich 0,69 gr. des Kaliumsalzes in Eisessig gelöst, mit der der doppelten Bindung entsprechenden Brommenge vorsichtig versetzt, so trat sofort Entfärbung ein; erst beim Zusatz der letzten Brommenge färbte sich die Lösung vorübergehend schwach gelblich. Durch Verdünnung mit destilliertem Wasser liess sich nichts aus dem Gemisch ausfällen. Durch die Bromierung hatte sich das Verhalten zur FEHLING'schen Lösung durchaus nicht verändert

Da ich im folgenden auf die Struktur der beiden Terpineole noch zurückkomme, sind hier die beiden Formeln nebeneinander gestellt. [Nach K. STEPHAN und I. HELLE(2).]

Schmp. 32°

$$\begin{matrix} & CH \quad CH_2 & & \\ {}^{CH_3}_{HO} > C & \langle \quad \rangle & CH-C \lessgtr {}^{CH_2}_{CH_3} \\ & CH_2 \quad CH_2 & & \end{matrix}$$

Schmp. 35°.

$$\begin{matrix} & CH_2 \quad CH_2 & & \\ CH_3C & \langle \quad \rangle & CH-C(OH) < {}^{CH_3}_{CH_3} \\ & CH \quad CH_2 & & \end{matrix}$$

I. Terpineol 32° beim Hunde.

Es war nun von Interesse, das Verhalten des Hundes gegen Terpineol zu prüfen. Es wurde zu dem Versuche eine kräftige, sehr lebhafte Hündin von 6,5 kgr. Gewicht benutzt, die ungefähr 14 Tage früher zu einem entsprechenden Versuch mit Terpineol 35° gebraucht war, sich aber völlig erholt hatte. 12 h. 40 Min. bekam das Tier 4 gr. in Olivenöl gelöstes Terpineol 32° durch die Schlundsonde in den Magen gefüllt, ohne dass Erbrechen eintrat. Es entwickelt sich in den nächsten Stunden ein deutlicher Betäubungszustand, der jedoch zunächst wenigstens eine gewisse Erregung noch nicht verdecken kann, denn das Tier springt sehr taumelnd und ungeschickt im Käfig umher. Später treten diese Bewegungen mehr in den Hintergrund, und es überwiegt bei weitem der Betäubungszustand. Am nächsten Tage hatte sich das Tier völlig erholt. Der Sektionsbefund war mit Ausnahme einer leichten Schwellung der Dünndarmschleimhaut negativ. Der Harn wurde in der oben angegebenen Weise behandelt, und ich konnte feststellen, dass er eine durch basisches

(1) Cf. Nachtrag.

(2) K. STEPHAN u. I. HELLE: Berl. Ber. 35 [1902], S. 2155 f.

Bleiazetat fällbare Verbindung enthielt, die nach dem Kochen mit Schwefelsäure einen ätherischen Geruch gab und FEHLING'sche Lösung reduzierte, während der nicht mit Säure behandelte Teil keine Reduktion gab.

Höchst auffällig ist es, dass die Kaninchen, welche in Anbetracht ihres geringen Körpergewichtes eine relativ viel grössere Dosis bekommen haben, gar kein Erscheinungen boten, während der Hund auf eine verhältnismässig kleine Menge überaus heftig reagierte. Das kleinste Kaninchen wog 2,37 kgr. und erhielt täglich 2 gr. Terpineol 32° zuletzt sogar einmal 3 gr. ohne jeden Erfolg; der Hund dagegen bekam bei einem fast dreimal so grossen Körpergewicht nur 4 gr. Dass auch der letztere das Terpineol an Glukuronsäure gepart ausscheiden würde, war ja von vornherein zu erwarten, da bekanntlich SCHMIEDEBERG und MEYER grade aus dem Hundeharn die erste geparte Glukuronsäure erhielten.

II. Terpineol 35°.

Mit dem Terpineol 35° wurden die entsprechenden Versuche angestellt wie mit dem vorherigen. 50 gr. Terpineol 35° wurden geschmolzen und mit der gleichen Menge Olivenöl versetzt. Von der Lösung, die auch beim Abkühlen klar blieb, wogen 6 c.c. ungefähr 4 gr. enthielten also 2 gr. Terpineol 35°. Für die Fütterungsversuche wurden zwei Kaninchen von 1960 bez. 2300 gr. benutzt, die täglich je 2 gr. Terpineol 35° durch Magensonde eingeführt bekamen. In den ersten Tagen zeigten die Tiere in jeder Beziehung völlig normales Verhalten. Nach vier- bez. zwölfmaligem Eingeben von 2 gr. Terpineol 35° entwickelte sich bei den Tieren ein schwerer Krankheitszustand, in welchem sie zur Seite liegen und eine stark beschleunigte Atmung haben. Die gleich nach dem Tode vorgenommene Sektion führte in beiden Fällen zu fast gleichen Resultaten. Die Lungen waren besonders in den Oberlappen von zahlreichen graugelben Herden durchsetzt, welche beim Aufblasen der Lunge von der Trachea aus zurückblieben; hämorrhagische Herde sind vereinzelt in den Unterlappen. Bei dem zuerst gestorbenen Tier fand sich auch noch in der linken Brusthälfte ein reichlicher, gelblicher trüber Erguss von widerlichem Geruch. Die Magenschleimhaut zeigt eine grosse Zahl zirkumskripter Blutungen von schwarzer Farbe. Das Duodenum und der Dünndarm weisen starke Gefässfüllung und zahlreiche kapilläre Blutungen auf, während der Dickdarm unverändert erscheint. Der Genitaltraktus und die Nieren sind ebenfalls hyperämisch. Die übrigen Organe zeigen normales Verhalten.

Wie aus diesen Sektionen hervorgeht, ist das Terpineol 35° bei längerer Fütterung keineswegs ganz indifferent, besonders auf die Verdauungsorgane. Hingegen ist der Lungenbefund wohl nicht ausschliesslich auf die Darreichung von Terpineol 35° zurückzuführen, sondern ist bedingt durch die bei wiederholten Sondeneinführungen schwer vermeidbaren Schädigungen. Dagegen dürften die zirkumskripten Blutungen in der Magenschleimhaut nicht auf die Sondeneinführungen zurückzuführen sein, da sich auch durch die Einwirkungen des Terpineols im Dünndarm kapilläre Blutungen entwickelt haben. Während des ganzen Versuches zeigten die Fäzes gewöhnliche Konsistenz und Form. Der Urin war stets frei von Eiweiss und Zucker und reagierte stark alkalisch, da die Tiere hauptsächlich mit Grünfutter versorgt wurden. Der Harn wurde gesammelt und in der oben beschriebenen Weise behandelt, um das Kaliumsalz herzustellen.

Da auf Kaninchen *einmalige* und zwar ziemlich grosse Gaben von Terpineol 35° keine merklichen Wirkungen hervorriefen, wurden diese Versuche auch mit einem Hunde angestellt; es wurde zu diesem Zweck das oben erwähnte Tier von 6,5 kgr. Gewicht benutzt.

16. VI. 04, 12 h. m. bekam das Tier mit Hilfe einer Magensonde 4 gr. Terpineol 35°, in Olivenöl gelöst, ohne zu erbrechen. In den nächsten Stunden zeigte das Tier zwar einen lebhaften Bewegungsdrang, nichts destoweniger entwickelte sich mehr und mehr ein deutlich ausgeprägter Betäubungszustand, welcher ein derartiges Uebergewicht erlangte, dass gegen Abend das Tier selbst auf starke Reize nur äusserst träge reagierte. Auch in den nächsten Tagen sind die Bewegungen noch recht träge und unsicher.

Am 20. VI. 04 zeigt der Hund noch immer verminderte Lebhaftigkeit. Nach Verabreichung von 2 gr. Terpineol entwickelte sich wieder der bekannte Lähmungszustand. Gegen Abend stellen sich zeitweise Zuckungen in den vorderen Extremitäten und im Hals ein. Im Lauf der nächsten Tage trat allmählich Erholung ein.

Der Urin, welcher niemals Eiweiss enthielt, wurde ebenfalls in der bekannten Weise auf das Kaliumsalz verarbeitet. Jedoch war weder aus dem Kaninchenharn von Terpineol 35°, noch aus dem Hundeharn das Kaliumsalz zur Krystallisation zu bringen. Aus dem Kaninchenharn wurde eine rein organische, in Wasser verhältnismässig schwer lösliche Substanz isoliert, die in zarten, atlasglänzenden Blättchen krystallisierte.

Der Versuch die unreinen Lösungen des Kaliumsalzes durch Tierkohle hinreichend zu reinigen, schlug fehl; auch nach Wiederholung des Blei-

verfahrens konnte das Kaliumsalz nicht frei von Beimengungen erhalten werden.

Das noch etwas verunreinigte Kaliumsalz gab beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure den typischen Geruch nach Terpineol 35°, ebenso waren auch die Reduktionsproben vor und nach der Spaltung mit verdünnten Mineralsäuren entsprechend. Die Orzin- und Phlorogluzinreaktionen waren gleichfalls positiv und zeigten die charakteristischen Absorptionsstreifen.

Durch diese Versuche war zwar nachgewiesen, dass Terpineol 35° zum Teil wenigstens an Glukuronräure gepart durch die Nieren ausgeschieden wird, es war aber nicht gelungen das Stoffwechselprodukt rein zu erhalten.

Da bei der ersten Fütterung kein ganz befriedigendes Ergebnis erzielt war, wurden die Versuche am 16. I. 05 von neuem aufgenommen. 2 Kaninchen von 1480 bez. 1370 gr. Gewicht bekamen täglich je 2 gr. Terpineol 35°. Gefüttert wurden die Tiere während der ganzen Zeit nur mit Hafer und Rüben. Nach viermaligem Eingeben wurde das grössere Tier eines Morgens tot aufgefunden, obgleich es noch am Tage zuvor kein abnormes Verhalten gezeigt hatte. Bei der Sektion finden sich in den Lungen vereinzelte gerötete Bezirke, welche beim Aufblasen als Einsenkungen sichtbar werden. Im Fundus des Magens sind mehrere zirkumskripte Blutungen von dunkelbrauner Farbe sichtbar. Der Dünndarm zeigt starke Füllung der Gefässe und zahlreiche Blutaustritte, welche die Schleimhaut intensiv gerötet erscheinen lassen.

Leber und Niere zeigen weder makroskopisch noch mikroskopisch abnormen Befund, ebenso die übrigen Organe.

Das andere Kaninchen bekommt nach und nach 22 gr. Terpineol 35° ohne jemals irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Der gesammelte Harn, der niemals Eiweiss enthielt, wurde in der bekannten Weise behandelt und das Kaliumsalz dargestellt. Beim Eindampfen krystallisierten reichliche Mengen von Salzen aus, jedoch war trotz mehrfachen Umkrystallisierens das gesuchte Terpineol 35°-glukuronsaure Kalium nicht von anorganischen Salzen vollständig zu trennen, Durch die Orzin- und Phlorogluzinreaktion, sowie durch die oben beschriebenen Reduktionsproben wurde jedoch das Vorhandensein einer geparten Glukuronsäure festgestellt.

Die Kaliumsalze, welche schneweiss aussahen, wurden nach dem Lösen in destilliertem Wasser mit Schwefelsäure angesäuert und mit Essigäther ausgeschüttelt. Letzterer wurde mit Bariumkarbonat versetzt und abdestilliert. Der Bariumrückstand wurde dann mit destilliertem

Wasser ausgelaugt und das Filtrat vorsichtig eingeengt bis weisse Krystalle anfingen sich auszuscheiden.

Aus dem Bariumsalz wird durch sorgfältiges Ausfällen des Bariums mit Schwefelsäure nnd langsames Eindunsten der wässrigen Lösung die freie Terpineol- 35° Glukuronsäure gewonnen, welche klare, vierkantige Nadeln von einigen Zentimeter Länge bildet; sie schmilzt bei 104—110°C unter geringer Gelbfärbung.

In einem besonderen Versuch wurde die Terpineol- 32° Glukuronsäure und die Terpineol- 35° Glukuronsäure am selben Thermometer zugleich zur Schmelzpunktbestimmung erhitzt, wobei sich die bereits erwähnten Unterschiede in der Lage der Schmelzpunkte ergaben.

Aus den von mir ausgeführten Bariumbestimmungen lässt sich noch kein bestimmter Schluss ziehen, ob die Vereinigung des Terpineol 35° mit der Glukuronsäure mit oder ohne Wasseraustritt erfolgt ist.

Optisches Verhalten der Terpineole und ihrer geparten Säuren.

Mit Rücksicht auf die vielfach bestätigte Beobachtung, dass geparte Glukuronsäuren mehr oder minder starke Linksdrehung zeigen, die sogar dann zum Ausdruck kommt, wenn der Parling an sich eine Rechtsdrehung gibt, habe ich einige Versuche angestellt, um zu entscheiden, ob die erhaltenen geparten Verbindungen sich analog dem bisher bekannten verhalten. Die beiden Terpineole 32° und 35°. sind nach den Beobachtungen von K. STEPHAN und I. HELLE (1) optisch inaktiv; ich konnte dies bestätigen, als ich Lösungen von 0,31 Terpineol in 40,0 c.c. Alkohol in einem Rohr von 20 cm. Länge untersuchte. Von den geparten Glukuronsäuren — dem Kalium- bez Bariumsalze — stellte ich unter Berücksichtigung des Molekulargewichtes genau entsprechende wässrige Lösungen her, und fand dass bei gleicher Versuchsanordnung im Falle der Terpineol- 32° Glukuronsäure eine Linksdrehung von 1°, im Falle der Terpineol- 35° Glukuronsäure eine Ablenkung von 3/4° nach links zu beobachten ist. Diese Unterschiede in der Drehung der beiden isomeren Verbindungen sind immerhin bemerkenswert und kaum durch eine etwaige Verunreinigung des einen der untersuchten Salze zu erklären, vielmehr durch die verschiedenartige Konstitution der beiden zu Grunde liegenden Terpineole bedingt.

Versuche am Frosch mit Terpineol 32°.

Für die Applikation der ätherischen Oele kommen bei kleinen Tieren wie Fröschen und Mäusen, zwei verschiedene Verfahren in Betracht;

(1) K. STEPHAN u. I. HELLE : Berl. Ber. 35. 1902, S. 2147 ff.

entweder injiziert man in Oel gelöst subkutan, wobei man die angewandten Mengen genau bestimmen kann, oder man benutzt das Verfahren der Inhalation unter einer Glocke, welches den grossen Vorzug hat, dass man in jedem Augenblick die weitere Zuführung unterbrechen kann, sobald man den gewünschten Effekt erreicht hat.

Unter einer Glocke, deren Wandung mit Terpineol 32° überzogen war, zeigten Frösche schon nach 15—20 Minuten die ersten Betäubungserscheinungen, die sich im Lauf einer Stunde bis zur völligen Lähmung steigerten.

Nach einigen Stunden, als das Herz noch regelmässig pulsierte, wurden die Plexus iliaci freigelegt und mit den Elektroden einer sekundären Spirale gereizt; erst bei 25 cm. Rollenabstand trat ein schwacher Tetanus auf von kurzer Dauer, und es machte sich eine deutliche Ermüdbarkeit der Nervenstämme bemerkbar, während der direkt gereizte Muskel wie bei einem normalen Tier schon bei 35 cm. Rollenabstand reagierte.

Um die Wirkung der geparten Verbindung zu prüfen, bekamen zwei mittelgrosse lebhafte Frösche (Rana esculenta) 0,1 bez 0,35 gr. Terpineol-32° glukuronsaures *Natrium* in wässriger Lösung in den Kehllymphsack gespritzt — es sollte nämlich die in einem Nebenversuch mit 0,04 gr. KCl festgestellte lähmende Wirkung des Kalium ausgeschlossen werden. Die Tiere hatten in der geparten Verbindung 0,042 bez. 0,146 gr. Terpineol 32° erhalten, ohne die geringsten Erscheinungen zu bieten, während dieselben Mengen ungebundenes Terpineol 32° schon nach kurzer Zeit eine vollkommene Lähmung hervorriefen. So bekam ein Frosch von 102 gr. Gewicht 45 mgr. Terpineol 32° in Oel gelöst subkutan; nach 40 Minuten war völlige Lähmung eingetreten. Nach ungefähr 4 Stunden zeigten die freigelegten Muskeln bei direkter Reizung schon bei 40 cm. Rollenabstand eine deutliche Zuckung, dagegen trat bei der Reizung des Plexus ischiadicus selbst bei 10 cm. Rollenabstand noch kein ausgesprochner Tetanus auf.

Auch eine Kaulquappe von zirka 1 cm. Länge blieb in einer 0,5 % Lösung von Terpineol-32° glukuronsaurem Natron in Leitungswasser mehrere Tage am Leben, ohne irgendwelche abnormen Symptome zu zeigen. Auffällig ist in diesen Versuchen, die starke Empfindlichkeit der Frösche gegen das freie Terpineol 32°, während das Terpineol- 32° glukuronsaure Natron völlig indifferent ist, wenn auch die darin enthaltene Menge Terp. noch so gross ist. Es liegt hier also einer der Fälle vor, wo der Organismus durch den Parungsprozess die giftige Substanz entgiftet

hat, und zwar durch Anlagerung der im Organismus entstehenden Glukuronsäure, deren Entstehung man sogar durch Zufuhr glykogenbildenden Zuckers begünstigen kann [HILDEBRANDT (1)]. So ist auch wie schon KÜLZ (2) beobachtet hat, die Phenolglukuro'säure indifferent! Es ist dies eines der vielen Mittel, die dem Organismus zur Verfügung stehen, um auf chemischem Wege Gifte unschädlich zu machen.

VERSUCHE AM FROSCH MIT TERPINEOL 35°.

Die entsprechenden Versuche wurden auch mit Terpineol 35° beim Frosch gemacht, z. Teil sogar als direkte Parallelversuche; die Ergebnisse waren fast dieselben wie bei jenem. Beim Einatmen der Terpineoldämpfe unter einer Glocke stellte sich ebenfalls im Lauf einer reichlichen Stunde ein völliger Lähmungszustand ein, der lange anhielt. Trotz normaler Muskelerregbarkeit liess sich nach einigen Stunden selbst durch die stärksten Ströme bei der Reizung des Plexus iliacus kein deutlicher Tetanus erzielen. Es macht sich also bei beiden Terpineolen eine deutliche kurareähnliche Wirkung auf die motorischen Endigungen der peripheren Nerven bemerkbar, welche durch eine leichte Erschöpfbarkeit sich äussert.

Ebenso wurden bei einigen Fröschen Injektionen von Terpineol 35° in den Kehllymphsack gemacht. Ein sehr lebhaftes Tier von 98 gr. Gewicht bekam 0,03 gr. Terpineol 35°; es trat ein gewisser Bestäubungszustand ein, von dem sich das Tier in den nächsten Stunden erholte. Am folgenden Tage führte eine Verdoppelung der Dosis eine völlige Lähmung herbei, die in den Tod überging. Aus diesen und einer Reihe anderer Versuche ging hervor, dass die beiden Terpineole in ihrem Verhalten am Kaltblüter eine fast vollkommene Uebereinstimmung zeigen.

VERSUCHE MIT DEN TERPINEOLEN AN DER MAUS.

Um zu prüfen, wie sich der Warmblüter bei der Einatmung von mit Terpineoldämpfen geschwängerter Luft verhalten würde, wurden am 17. VI. 04, 9 h. 30' a. m. zwei weisse Mäuse von gleichen Eigenschaften unter die obenbeschriebenen Glocken gesetzt.

Um 12 h. bemerkte man bei dem Tier, das Terpineol 32° bekam, einen taumelnden, unsichern Gang. Allmählich steigerte sich der Betäubungszustand bis zur völligen Regungslosigkeit, und es wurde deshalb 4 h. 25' die Glocke entfernt. Am nächsten Morgen war vollkommene Erholung eingetreten.

---

(1) HILDEBRANDT : Archiv f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 44 [1900], S. 311 f.

(2) KÜLZ : Pflüger's Arch., XXX, S. 485

Die andere Maus zeigte am ersten Tage ganz normales Verhalten; am folgenden Tage war sie vielleicht etwas weniger lebhaft, jedoch bemerkte man durchaus kein Taumeln, auch die Nahrungsaufnahme war nicht beeinträchtigt Sie wurde deshalb, mit dem nötigen Futter versehen, den Sonntag über unter der Glocke gelassen. Am Montag den 20. VI. 04 wurde sie 9 h. a. m. in einem Zustande der Lähmung aufgefunden, unfähig sich aus der Rückenlage auf die Füsse zu richten. Trotz sofortiger Entfernung der Glocke steigerte sich die Betäubung noch und ging 7 h. p. m. in den Tod über.

Der grosse Unterschied in der Wirkung beider Terpineole ist hier umso unerklärlicher, als bei den anderen Versuchstieren keine wesentliche Verschiedenheiten in der Intensität beobachtet wurden. Ebenso wird die Annahme, dass etwa die verschiedene Flüchtigkeit der Terpineole den Unterschied in der Wirkung bedingt, durch das völlig gleiche Verhalten der Frösche bei der Einatmung der Terpineoldämpfe wiederliegt.

III.

Im Laufe meiner Untersuchungen über die beiden isomeren Terpineole kam ich zu Ergebnissen, die in verschiedener Beziehung an das Verhalten einiger bereits untersuchter Körper aus dieser Reihe erinnern. Ich hatte umsomehr Veranlassung die mir zugänglichen Substanzen einer vergleichenden Prüfung zu unterziehen, als die Resultate der einzelnen Untersuchungen verschiedener Autoren nicht in jeder Hinsicht übereinstimmen. Zu meinen Versuchen benutzte ich die im folgenden einzeln betrachteten Substanzen.

1. Terpinhydrat.

Nachdem gefunden war, dass die Terpineole mit Glukuronsäure gepart ausgeschieden werden, lag es nahe, die Muttersubstanz derselben, nämlich das Terpinhydrat, einer Untersuchung in dieser Beziehung zu unterziehen, zumal da es auch therapeutische Anwendung gefunden hat. Nach den Angaben von Lépine(1) wirken kleine Dosen Terpinhydrat 0,2—0,4 gr. diuretisch. Bei Hunden soll nach grösseren Dosen sogar Hämaturie und Albuminurie auftreten. Beim Menschen wurden nach längerem Gebrauch Durchfälle, Magenbeschwerden und Meteorismus beobachtet. Lazarus indes gab 1,5—2,0 gr. pro die als Expektorans und sah niemals schädliche Wirkungen danach auftreten.

Auf diese Angaben hin und da doch auch die Untersuchungen am gesunden Menschen wichtiger sind, nahm ich selbst das Terpinhydrat, das

(1) Lépine: Rabow. Therapeut. Monatshefte, September 1887, S. 309—311.



mir liebenswürdiger Weise die Firma SCHIMMEL & C°, Miltitz bei Leipzig zur Verfügung stellte. Mit kleineren Mengen anfangend stieg ich bis auf 3—4 gr. täglich und nahm im Lauf einer Woche ungefähr 20 gr. Von den obenbeschriebenen Störungen bemerkte ich während der ganzen Zeit nicht das Geringste, vielleicht stellte sich eher noch eine leichte Neigung zur Obstipation ein. Auch Eiweiss liess sich im Harn trotz mehrfacher genauer Untersuchungen nicht nachweisen. Aus den weiteren Untersuchungen ging hervor, dass das Terpinhydrat im Organismus des Menschen eine geparte Glukuronsäure bildet, welche jedoch nicht in den basischen Bleiniederschlag übergeht, sondern erst durch zugefügtes Ammoniak ausgefällt wird.

2. Menthol und Menthon.

Menthol übt nach FROMM und PAUL CLEMENS (1) auf Kaninchen selbst in recht grossen Dosen eine nur geringe Wirkung aus. Bei meinen Versuchen wiesen weisse Mäuse selbst bei tagelangem Aufenthalt in einer mit Menthol gesättigten Atmosphäre nicht die geringsten abnormen Erscheinungen auf. Dagegen übte das zugehörige Keton Menthon bei der Einatmung eine deutlich betäubende Wirkung auf weisse Mäuse aus, wobei die Erregung hinter die Lähmung sehr zurücktrat.

VERSUCH MIT MENTHON.

8 h. 45′ a. m. wird eine weisse Maus unter eine mit Menthon benetzte Glocke gesetzt. Nach fast 2 Stunden zeigt das sehr unruhige Tier deutliches Taumeln und fällt beim Laufen auf die Seite. Trotz der Entfernung der Glocke bildet sich der Betäubungszustand immer weiter aus, zugleich zeigt das Tier von Zeit zu Zeit Zuckungen des ganzen Körpers, die sich aber allmählich verlieren. 12 h. 45′ p. m. tritt völlige Lähmung ein, und sogar die Atmung wird mühsam. Trotzdem tritt aber bis 4 h. p. m. vollständige Erholung ein.

3. Pulegon.

W. LINDEMANN (2), und FALK (3), beobachteten, dass das Ol. Pulegii beim Warmblüter nur Lähmungen, jedoch keine Erregung oder Krämpfe hervorruft, nur bei der subkutanen Verabreichung wurde eine Andeutung von Exzitation beobachtet. Um nun zu prüfen, welche Wirkung das reine

(1) E. FROMM und P. CLEMENS : Zeitschr. f. physiol. Chem., XXXIV, 1901/1902, S. 385 ff.

(2) W. LINDEMANN : Arch. f. exp. Pharm. u. Path., XLII 1899.

(3) FALK : Therapeutische Monatshefte, Bd. IV, S. 448.



Pulegon hervorruft, setzte ich 9 h. 45' a. m. eine weisse Maus unter eine Pulegonglocke. Nach ungefähr zwei Stunden zeigte das Tier einen taumelnden Gang, und nach weiteren 30 Minuten lag es auf der Seite, die Sensibilität war jedoch noch erhalten, wie auch LINDEMANN (l. c., S. 361), erwähnt, dass die Reflexe während der Hypnose zuerst noch erhalten sind. Auch nach der Entfernung der Glocke steigerte sich die Lähmung noch in den nächsten Stunden, ohne dass zunächst die Sensibilität beeinflusst war. Am nächsten Morgen wurde die Maus tot aufgefunden; die mikroskopische Untersuchung, welche liebenswürdiger Weise Herr Dr. MÜLLER im Pathol. Inst. vornahm, ergab eine sehr stark ausgeprägte Verfettung von Leber und Niere, wie sie auch LINDEMANN (l. c., S. 370), und FALK (l. c., S. 448), beim Ol. Pulegii beobachtet haben.

4. Thujon.

Ueber die Wirkung des Thujons liegen in der Literatur einander-widersprechende Angaben vor. Nach H. HILDEBRANDT (1) erzeugt Thujon beim Kaninchen in verhältnismässig kleinen Dosen starke Krämpfe von der für den Kampher typischen Art. Ferner beobachtete er bei demselben Körper « am Frosche die dem Kampher zukommende kurareartige Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven, und zwar zu einer Zeit, wo das Herz noch kräftig schlägt », während die Erregbarkeit der Skelettmuskulatur nahezu intakt blieb.

FRITZ JÜRSS (2) fand bei seinen Versuchen dagegen keine kurareartigen Wirkungen, wenn er eine Stunde bez. 90 Minuten nach der Injektion von 0,1 c.c. Thujon die Nerv. ischiad. reizte, sehr bald nachdem die Frösche betäubt waren. Um diese Widersprüche aufzuklären, stellte ich verschiedene Versuche an Winterfröschen sowie an frisch eingefangenen Sommerfröschen an; das Thujon wurde teils rein in Dosen bis zu 0,6 c.c. in den Kehllymphsack injiziert, teils wurden die Tiere unter eine mit dem Oel bestrichene Glocke gesetzt. In *allen* Versuchen wurde nach zwei- oder mehrstündiger Einwirkung des Thujons eine sehr deutliche kurareartige Wirkung auf die motorischen Nerven beobachtet; es liess sich nämlich durch Reizung der Nerv. ischiad. mit den Strömen eines Schlittenapparates selbst beim Rollenabstand von 10 oder 5 cm. noch kein Tetanus, oft sogar überhaupt keine Muskelbewegung erzielen, während

(1) H. HILDEBRANDT : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XLV, 1901, S. 119 u. XLVIII, 1902, S. 451.

(2) FRITZ JÜRSS : *Beiträge zur Kenntnis der Wirkung einiger als Volksabortiva benutzten Pflanzen, Tanacetum, Thuja, Myristica.* Stuttgart, Verlag von FERDINAND ENKE, 1904.

das Herz noch deutlich pulsierte. Die Muskeln selbst reagierten wie bei einem normalen Tier schon bei 30—35 cm. Rollenabstand auf direkte Reizung.

Die von JÜRSS beschriebenen Krämpfe konnte ich bei schon längere Zeit gefangenen Fröschen nicht beobachten, nur bei drei frisch eingefangenen Temporarien sah ich 5—10 Minuten nach der Injektion vom 0,1—0,3 c.c. Thujon in den Kehllymphsack bald vorübergehende Reflexkrämpfe auftreten.

Wenn JÜRSS bei seinen Versuchen keine kurareartige Lähmung beobachtete, so ist das wohl nur dadurch zu erklären, dass er die Reizung vornahm, als das Thujon sich im Körper noch nicht hinreichend verteilt und seine Wirkung entfaltet hatte Soweit aus seinen Angaben zu ersehen ist, wurden die Reizungsversuche ungefähr 1—1 1/2 Stunden nach der Injektion vorgenommen. Bei dem auf Seite 73 beschriebenen Versuch ist zwar 90 Minuten nach der Thujoninjektion « die Lähmung vollständig », trotzdem aber macht der Frosch beim Versuch den N. ischiad. freizulegen, heftige Abwehrbewegungen.

Dagegen konnte ich die Angaben von JÜRSS über Myristicin und Isomyristicin bestätigen, was ich nur beiläufig erwähne, da diese Körper nicht in die Reihe der hydroaromatischen, ätherischen Oele gehören.

Um die Wirkung des Thujons auf einen Warmblüter zu beobachten, wurde eine weisse Maus 11 h. 30' unter eine mit Thujon benetzte Glocke gesetzt. Nach 25 Minuten verfällt das Tier plötzlich in einen heftigen Krampf; unter der Glocke hervorgenommen, bleibt es zunächst zitternd auf einer Stelle sitzen, reagiert auf Reize prompt, macht aber nur einige schwache Versuche zu laufen. Da sehr schnell Erholung eintritt, wird es 12 h. wieder unter die Glocke gesetzt, wo um 12 h, 34' ein neuer heftiger Krampfanfall ausbricht. Aus der giftigen Atmosphäre ertfernt, macht das Tier zunächst heftige Sprünge und bleibt dann zusammengekauert auf einem Fleck sitzen; die Dauer des Anfalls beträgt ungefähr 2 Minuten. Weitere Anfälle folgen nicht, und 12 h. 40' p. m. hat sich das Tier erholt und läuft in normaler Weise umher, ohne dass sich später noch irgendwelche Folgen bemerkbar machen.

Da aus allen diesen Versuchen eine grosse Giftigkeit des Thujons hervorging, bekam 9 h. 15' a. m. ein Igel von 660 gr. Gewicht 1,4 c.c. des Oeles unter die Rückenhaut gespritzt. Es zeichnen sich ja bekanntlich diese Tiere durch eine ganz hervorragende Widerstandsfähigkeit gegen manche, im allgemeinen aber nicht gegen pflanzliche Gifte aus.

8 Minuten nach der Injektion begann das Tier zu zittern und es

brachen sehr heftige klonische Krämpfe aus, die sich über den ganzen Körper und besonders auf die Kaumuskeln erstreckten, ein Vergiftungsbild, wie es in gleicher Weise H. HILDEBRANDT (l. c., S. 119), beobachtete. Die Krampfanfälle wiederholten sich in kurzen Zwischenräumen und wurden allmählich immer schwächer, bis 50 Minuten nach der Injektion der Tod eintrat. Die Sektion ergab keinen besonderen Befund. In den wenigen Tropfen Harn, die in der Blase vorhanden waren, liess sich nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure eine reduzierende Substanz nicht mit Sicherheit nachweisen. Offenbar ist das Tier erlegen, bevor es noch wesentliche Mengen des Thujons hat an Glukuronsäure binden können, zu der von H. HILDEBRANDT beschriebenen Thujonhydratglukuronsäure.

Für den Warmblüter also scheint das beim Kaninchen zuerst beobachtete Vergiftungsbild überall das gleiche zu sein, während beim Kaltblüter die krampferregende Wirkung nicht als etwas für Thujon Charakteristisches angesehen werden kann.

Dass bei dem Igel ebenfalls Thujon giftig wirkte, erscheint nicht auffällig, wenn man berücksichtigt, dass seine Resistenz nach den bisherigen Erfahrungen sich lediglich animalischen Giften gegenüber äussert, zu welchen man ungezwungen auch den Cyanwasserstoff rechnen kann, demgegenüber E. HARNACK(1) eine erhebliche Resistenz festgestellt hat.

5. Fenchon, Kampher, Carvon.

Entsprechend der grossen Aehnlichkeit in ihren chemischen Eigenschaften zeigen Fenchon und Kampher auch manche Uebereinstimmung in ihrer physiologischen Wirkung.

Die Innenseite einer Glasglocke wurde mit einer ätherischen Lösung von Kampher benetzt, aus welcher nach dem Verdunsten des Aethers, der Kampher auskrystallisierte; unter diese Glocke wurde ein mittelgrosser, lebhafter Frosch gesetzt und gleichzeitig ein anderer unter eine mit Fenchon benetzte Glocke. Während nun der Fenchonfrosch schon nach 10—15 Minuten völlig regungslos war, ohne vorher ein deutliches Reizungsstadium zu zeigen, trat beim Kampherfrosch nach anfänglicher Erregung die Lähmung erst nach ungefähr 45 Minuten ein. Reichlich 2 Stunden nach Beginn des Versuches wurden beim Fenchonfrosch die Nerv. ischiad. freigelegt und mit den Wechselströmen eines Schlittenapparates gereizt, aber selbst bei einem Rollenabstand von 5 cm. liessen sich nur ganz schwache Muskelzuckungen hervorzurufen, während der

(1) E. HARNACK: Pharmaceutische Zeitung, XXXVII. Jahrgang, No 102, S. 788 und Naturwissenschaftliche Wochenschrift, VIII. Band, No 32, 6. VIII. 1893.



Muskel bei direkter Reizung schon auf erheblich schwächere Ströme reagierte. Ein völlig gleiches Verhalten zeigte der Kampherfrosch; bei beiden Tieren machte nach Beendigung des Versuchs das Herz deutliche Pulsationen.

Ausserdem wurde 9 h. 30′ a. m. eine weisse Maus unter eine mit Fenchon benetzte Glocke gesetzt. Nach 40 Minuten erfolgt ein heftiger Krampfanfall, von dem sich das Tier nach Wegnahme der Glocke schnell erholt, doch ist das Laufen noch etwas schwerfällig. Unter der Glocke tritt sofort ein neuer Krampfanfall ein, der sich auch nach dem Entfernen der Glocke noch verschiedenfach wiederholt. In der anfallsfreien Zwischenzeit nimmt das Tier normale Haltung ein, macht erfolglose Gehversuche und reagiert auf Reize prompt, wenn auch die Sensibilität etwas herabgesetzt ist. Allmählich werden die Anfälle seltener und schwächer und es tritt deutliche Erholung ein, sodass 11 h. 30′ a. m. die Maus wieder unter eine leere Glocke gesetzt werden muss, um ein Entweichen zu verhüten

Wie aus diesem Versuche hervorgeht, erzeugt Fenchon beim Warmblüter sehr deutlich ausgesprochene, *einzelne* Krampfanfälle, während in den krampffreien Zwischenzeiten eine gewisse lähmende Wirkung zur Beobachtung kommt. Ein zweiter, in gleicher Weise angeordneter Versuch führte im wesentlichen zu denselben Ergebnissen.

Zum Vergleich wird 8 h. 45′ a. m. ebenfalls eine weisse Maus unter die obenbeschriebene Kampherglocke gebracht, unter der sie anfangs sehr lebhaft umherläuft, ohne jedoch zunächst irgendwelche Erscheinungen zu bieten. Gegen 12 h. werden die Bewegungen taumelnd, und nach einiger Zeit bleibt das Tier am ganzen Körper zitternd auf einer Stelle sitzen. 2 h. 15′ p. m. brechen heftige klonische Krämpfe des ganzen Körpers aus, die auch nach der Entfernung der Glocke noch einige Stunden anhalten, während welcher Zeit das Tier fast ununterbrochen epileptiforme Krämpfe zeigt, ohne dass es jedoch zu ausgesprochenen Streckkrämpfen kommt. Allmählich lassen die Krämpfe an Intensität nach, und es machen sich mehr und mehr Lähmungserscheinungen geltend. Am nächsten Morgen wird das Tier tot aufgefunden.

Ein sehr ähnliches Vergiftungsbild bietet das *Carvon.* 12 h. wird eine weisse Maus unter eine mit Carvon benetzte Glocke gesetzt, wo sie abgesehen von etwas verminderter Lebhaftigkeit zunächst gar keine Erscheinungen zeigt, bis plötzlich 2 h. 30′ heftige klonische Krämpfe ausbrechen, die unverändert einige Stunden fortbestehen, obwohl die Carvonglocke sogleich fortgenommen wird. Allmählich lassen die Krämpfe etwas an Intensität nach, und in den kurzen anfallsfreien Zwischenzeiten,

in denen das Tier auf der Seite liegt, lösen 6 h. 15' p. m. mechanische oder auch schon akutische Reize neue Krampfanfälle aus. 7 h. p. m. tritt allmählich Erholung ein, und das Tier, welches sich den Pelz stark mit Carvon benetzt hat, wird über Nacht unter eine leere Glocke gesetzt, unter welcher es am nächsten Morgen tot aufgefunden wird.

Es treten also auch bei der Maus nach der Einatmung von Carvon die von H. HILDEBRANDT (1) beschriebenen, typischen Krämpfe auf; es geht ferner aus diesen Versuchen hervor, dass Carvon und Kampher bei der Maus im wesentlichen dasselbe Vergiftungsbild erzeugen, d. h. langanhaltende, fast ununterbrochne Krämpfe, während beim Fenchon ebenso wie bei dem schon beschriebenen Thujon die Krämpfe in einzelnen, deutlich abgegrenzten Anfällen auftreten. Untersuchungen über das Fenchon sind kürzlich von JACOBY, HAYASHI und SZUBINSKI (2) veröffentlicht worden. Diese Autoren bestätigen die von H. HILDEBRANDT festgestellte kurareartige Wirkung beim Frosch und vermissen ebenfalls die erregende Wirkung auf das Herz, welche in so typischer Weise dem Kampher und Thujon zukommt [H. HILDEBRANDT (3)]. Am Warmblüter (Kaninchen) konnte HILDEBRANDT die für den Kampher und das Thujon charakteristischen allgemeinen Krämpfe nicht beobachten. Die genannten Autoren wollen gefunden haben, dass Fenchon auch an der Maus *gleichartig* dem Kampher (l. c. 206) wirke. Aus meinen obigen Versuchsergebnissen geht hervor, dass die Wirkung des Fenchons an der Maus zwar eine erregende ist, aber doch in dem Verlauf des Vergiftungsbildes erhebliche Verschiedenheiten sich zeigen. Uebrigens geben die Autoren selbst an, dass die krampferregende Wirkung des Fenchons auf die Maus bedeutend schwächer, als die des Kamphers in die Erscheinung tritt (l. c., 207) und geben damit immerhin einen gewissen Unterschied in der Wirkung zu.

6. Sabinol.

Nach der Verfütterung von Sabinol an Kaninchen bemerkte H. HILDEBRANDT (4) dass die Tiere sich nach grösseren Dosen zwar von ihrem Betäubungszustand scheinbar erholten, jedoch später zu Grunde gingen, während kleinere Gaben keine wesentlichen Erscheinungen hervorriefen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam ich auch bei verschiedenen *Einatmungsversuchen,* die mit weissen Mäusen angestellt wurden Nach mehrstündigem

(1) H. HILDEBRANDT : Zeitschr. f. physiol. Chem., XXXVI, 1902, S. 441 ff.
(2) JACOBI, HAYASHI und SZUBINSKI : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., L, 1903, S. 205 ff.
(3) H. HILDEBRANDT : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XLVIII, 1902, S. 451 ff.
(4) H. HILDEBRANDT : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 45, 1901, S. 110 ff.

Verweilen unter der Sabinolglocke zeigten die Tiere oft nur eine leichte Betäubung wie z. B. geringes Taumeln und schwach herabgesetzte Sensibilität; in reiner Luft trat zwar eine vorübergehende Erholung ein, nichtsdestoweniger erlagen die Tiere doch noch oft den Nachwirkungen der Intoxikation, welche nach HILDEBRANDT unter anderem auf einer Schädigung der Nieren und einer Blutzersetzung beruhen. Ein wegen seines unerwarteten Ergebnisses besonders interessanter Versuch sei im folgenden eingehend angegeben (1).

23. VI. 04 9 h. 45′ a. m. Eine weisse Maus wird unter eine mit Sabinol befeuchtete Glocke gesetzt. Nach längerer Zeit erst wird verminderte Lebhaftigkeit beobachtet, die auch nach Erhöhung der Dose durch wiederholtes Aufträufeln von Sabinol nicht verstärkt wird.

6 h. 20′ p. m. Da das Tier beim Laufen deutlich taumelt, wird es herausgenommen. Am nächsten Morgen sind keine abnormen Erscheinungen wahrzunehmen.

27. VI. Das seit mehreren Tagen nicht beobachtete Tier zeigt heute vollständige Lähmung der hinteren Extremitäten: dieselben sind nach hinten gestreckt und lassen sich nicht in Beugestellung zurückzubringen. Die hinteren Partieen erscheinen intensiv gerötet und sind in ihrer Sensibilität stark herabgesetzt.

16. VII. Die hinteren Extremitäten sind flügelartig über dem Rücken gekreuzt. Der Brustteil der Wirbelsäule zeigt starke Dorsalkrümmung. Das Tier vermag sich mittels der vorderen Extremitäten noch zu bewegen, zeigt aber bereits verminderte Fresslust.

18. VII. Vormittags. Das Tier liegt still auf einer Stelle und macht nur auf starke Reize schwache Versuche sich fortzubewegen. Nahrung wird nicht aufgenommen. Im Lauf des Nachmittags vermehrt sich der Schwächezustand, jedoch bringen starke Reize des Schwanzes noch schwache Reflexe hervor; die sensiblen Teile des Rückenmarkes sind also noch leitungsfähig, doch machen sich die Reflexwirkungen nur im vorderen Teile des Körpers bemerkbar. Allmählich wird bei dem ständig auf der Seite liegenden Tier die Atmung schwächer und es tritt 4 h. 30′ der Tod ein.

Ergebnis der Sektion, welche liebenswürdiger Weise von Professor TSCHERMACK ausgeführt wurde : Magen und Dünndarm sind fast ohne Inhalt; die Magenschleimhaut zeigt saure Reaktion.

Die Leber ist blass und enthält einen vereinzelten Zystizerkus.

Beim Eröffnen des Wirbelkanales zeigt sich die der Krümmung der Wirbelsäule entsprechende Partie vollständig erweicht, während die nach vorn und hinten gelegenen Abschnitte von gewöhnlicher Konsistenz sind.

Eine mikroskopische Untersuchung der erweichten Partie war leider nicht mehr möglich.

Es handelt sich also, wie dieser Fall ergibt, um eine anatomisch nachweisbare, schädigende Wirkung auf das zentrale Nervensystem, welche an einer begrenzten Stelle besonders intensiv auftritt und zur vollständigen

(1) Vergl. Münch. med. Wochenschr., 1905, N° 12, Bericht des Verein der Arzte in Halle a. S.



motorischen Lähmung der hinteren Extremitäten führt, um dann auch auf weitere Gebiete überzugreifen. An Meerschweinchen und Kaninchen sind Lähmungen der hinteren Extremitäten mit Anästhesie im Bereich der gelähmten Glieder bei bakterieller Infektion mit Diphterie, Cholera, Milzbrand u. a. verschiedenfach beschrieben worden; so beobachtete SCLAVO (1) bei 9 von 352 Kaninchen, die Milzbrandkultur subkutan und Antimilzbrandserum intravenös erhalten hatten, das Auftreten von zentral bedingten Lähmungen und Anästhesieen der hinteren Extremitäten, kombiniert mit unfreiwilligem Abgang von Fäzes und Urin.

Wenn er auch makroskopisch keine Veränderung des Rückenmarkes wahrnehmen konnte, so lag eine solche doch offenbar vor.

Wenn es bei meinen Versuchen bisher auch noch nicht gelang, das gleiche Vergiftungsbild nochmals hervorzurufen, so geht doch aus den oben mitgeteilten Versuchen hervor, dass dem Sabinol eine zentrallähmende Wirkung zukommt, die sich nicht blos während der Einatmung der Sabinoldämpfe zeigt, sondern oft erst stundenlang nachher ihren Höhepunkt erreicht; und zweifellos direkt bedingt wird durch den schädigenden Einfluss, den das Sabinol auf die Zentralorgane ausübt, wofür auch der mitgeteilte Sektionsbefund spricht. Es erscheint sehr wahrscheinlich, dass bei den von bakteriologischer Seite festgestellten ähnlichen Wirkungen ebenfalls ein toxisches Agens die Ursache ist, wofür auch der Umstand spricht, das SCLAVO bei 8 von 9 Fällen überhaupt keine Milzbrandbazillen mehr in den Tieren nachweisen konnte.

Es sind bisher schon manche Fälle bekannt geworden, in denen es gelang durch eine einmalige Vergiftung einen lang anhaltenden Krankheitszustand zu erzeugen nämlich bei den Versuchen von E. HARNACK (2) über die Wirkung des Schwefelwasserstoffs, sowie beim Menschen in den Fällen von spontanem Uebergang einer akuten Vergiftung (z. B. durch Blei, Arsen) in die chronische.

7. Citral.

Im Anschluss an die zyklischen wurde auch ein ätherisches Oel mit offner Kette auf seine Wirkung untersucht.

11 h. a. m. kommt eine weisse Maus unter eine mit Citral benetzte Glocke, ohne freilich zunächst, abgesehen von einer etwas verminderten Lebhaftigkeit, besondere Erscheinungen zu zeigen. Im Lauf der nächsten

(1) SCLAVO: Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XXXII, 1902, S. 201—207.
(2) E. HARNACK: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 34, 1894, S. 158 ff.

Stunden stellte sich eine derartige Betäubung ein, sodass 4 h. 25' p. m. das Tier sich aus der Rückenlage nur mühsam umdrehen kann; bald tritt vollkommene Lähmung ein, während die Sensibilität zunächst wenigstens noch erhalten bleibt. Gegen Mittag des folgenden Tages geht die Lähmung in den Tod über.

Wie aus diesem Versuch hervorgeht, besitzt also auch das Citral eine lähmende Wirkung bei der Einatmung, was ganz den Angaben von H. HILDEBRANDT (1) entspricht.

Nachtrag.

Nachträglich habe ich auch die Einwirkung der Fäulnis (cf. p. 007) auf die Terpineol- 35° Glukuronsäure untersucht und beobachtet, dass während eines fünftägigen Stehens im Brutschrank mit Fäulnisflüssigkeit kein Geruch von abgespaltenem Terpineol 35° wahrzunehmen war, während bei der entsprechenden Probe mit Terpineol- 32° Glukuronsäure ein allerdings schwacher Terpineolgeruch auftrat, beim nachträglichen Destillieren der mit Schwefelsäure versetzten Flüssigkeiten gingen im Fall der Terpineol- 32° Glukuronsäure erhebliche Mengen Terpineol 32° über, im Falle der Terpineol- 35° Glukuronsäure höchstens Spuren.

Es scheint hieraus hervorzugehen, dass bei der geparten Verbindung die zersetzende Wirkung der Fäulnis nicht lediglich in einer Spaltung des Parungsproduktes in beide Komponenten besteht, sondern sich auch zum Teil wenigstens noch auf den aromatischen Kern erstreckt.

(1) H. HILDEBRANDT : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XLV, 1901, S. 129.

Aus dem pharmakologischen Institut der kaiserlichen Universität zu Kyoto.

Beiträge zur Chemie und Pharmakologie der Ginsengwurzel

von

Dr I. FUJITANI,
Assistent des Institutes.

I. Einleitung.

Der Ginseng, auch die Kraftwurz genannt, ist eine der kostbarsten Arzneien der Chinesen und wird bei ihnen als Universalmittel gegen alle Krankheiten sowie als Lebensverlängerungsmittel sehr gepriesen. Der echte oder koreanische Ginseng stammt von der Wurzel des Panax[1] Ginseng, C. A. Meyer (= P. Quinquefolius var. Ginseng, Regel et Maack, P. Quinquefolius var. coreense Sieb., P. Schinseng var. coreense Nees.), welcher in Korea und im nördlichen Teil Chinas einheimisch ist und auch bei uns kultiviert wird. Er wurde 1610 durch die Holländer auch in Europa bekannt. Wegen des hohen Preises kommt jedoch diese echte Wurzel kaum in den europäischen Handel.

Es gibt aber eine andere Art des Ginsengs, nämlich der amerikanische. Das ist die Wurzel des Panax quinquefolius L. (= Aralia quinquefolia Planch. et Decne, Aureliana canadensis Lafit.), die in Nordamerika wächst. Er soll dort wie Radix liquiritiae, sowie als leichtes Stimulans verwendet werden, kommt auch in den europäischen Handel und ersetzt in China den echten Ginseng.

(1) Von Panacea (πᾶς ganz, alles und ἄκος Heilmittel), der bekannten Göttin der Genesung.

Obwohl der Ginseng in Europa für beinahe wirkungslos erklärt(1) und auch in Japan jetzt für vollständig obsolet angesehen wird, behält er in China noch seinen Ruf. Wie stark der Verbrauch der Wurzel dort ist, kann man besonders aus den folgenden Daten ersehen, welche die Gesamtmenge und den Wert des Ginsengs angeben, der durch ein Ginsenggeschäft in Yokohama innerhalb der letzten 14 Jahre von Japan hauptsächlich nach China, exportiert wurde.

JAHRGANG	GEWICHT IN KIN (2)	WERT IN JEN (3)
1891	127 700	197.850
1892	165.200	253 870
1893	179.400	289.700
1894	326.100	419.798
1895	299.600	376.648
1896	318.200	435.260
1897	368.700	484.227
1898	356.000	423.837
1899	402.200	476.868
1900	402.900	407 640
1901	419.320	452.920
1902	415.000	394.250
1903	330.000	405.000
1904	278.000	500.000

Diese merkwürdige Pflanze wurde bis jetzt wissenschaftlich sehr wenig untersucht. Ob und wie sie pharmakologisch wirkt, darüber liegt sogar, soweit mir bekannt ist, keine Angabe vor. Zunächst werde ich die früheren Arbeiten kurz referiren.

GARRIQUES(4) war der erste, der im Jahre 1854 die Wurzel der P. quinquefolius chemisch einer genaueren Untersuchung unterzog. Nach ihm soll die Pflanze zuerst von RAFINESQUE analysiert worden sein, der darin ausser den gewöhnlichen Pflanzenbestandteilen einen kampher-ähnlichen Körper gefunden zu haben angibt(5), welchem der Forscher den Namen Panacin gab. GARRIQUES unterwarf die Pflanze im chemischen

(1) Vergl. ROSENTHAL, Synopsis plantarum, S. 559.

(2) 1 Kin = ungefähr 600 gr.

(3) 1 Yen = ungefähr 2 Mark.

(4) GARRIQUEZ : *Ueber das Panaquilon, einen neuen Pflanzenstoff.* Annalen d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 90, S. 231, 1854.

(5) L. c., S. 232.

Laboratorium zu Göttingen unter der Leitung von WÖHLER der chemischen Untersuchung und fand darin einen eigentümlichen Stoff, welcher hauptsächlich den Geschmack und, wie der Autor sagt, vielleicht auch die medizinische Wirksamkeit der Wurzel bedingt. Dieser Stoff wurde von ihm « Panaquilon » genannt.

Zur Gewinnung des Panaquilons bereitete er zuerst ein kaltes Infus der Wurzel, aus welchem die Eiweisskörper durch Erhitzen und darauffolgende Filtration entfernt wurden. Das Filtrat wurde stark eingeengt und mit einer gesättigten Lösung von Glaubersalz vermischt, wodurch ein dicker, klebriger, brauner Niederschlag entstand; derselbe wurde mit derselben Salzlösung nach Möglichkeit ausgewaschen und alsdann mit absolutem Alkohol behandelt, in welchem das Panaquilon löslich war. Nach der Verjagung des Alkohols wurde es in Wasser aufgenommen, mit Tierkohle gereinigt, die Lösung eingedampft und die Masse nochmals in absolutem Alkohol aufgelöst.

Das so dargestellte Panaquilon war ein amorphes gelbes Pulver, welches durch Tierkohle nicht zu entfärben war. Es war in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Aether unlöslich, von einem dem Glyzyrrhizin ähnlichen, aber dabei bitterlichen Geschmack. Beim Erhitzen schmolz es unter Zersetzung und verbrannte ohne Rückstand. Die Analyse der bei 100° getrockneten Substanz gab im Mittel 45,77 % C und 8,10 % H, woraus sich die Formel $C_{20}H_{42}O_{15}$ berechnen liess. Die charakteristische Reaktion des Panaquilons war die schöne purpurrote Färbung, die beim Auflösen der Substanz in konzentrierter Schwefelsäure entstand.

Sowohl durch starke Säuren als auch durch verdünnte Säuren in der Hitze wurde das Panaquilon unter CO_2-Entwicklung in einen Körper, das Panakon, verwandelt, welches nicht in Wasser und Aether, wohl aber in Alkohol löslich war, und mikroskopisch sich als krystallinisch erwies. Die wahrscheinliche Formel des Panakons war $C_{19}H_{30}O_7$ (gefunden im Mittel : 60,14 % C, 8,89 % H), weshalb die Annahme des Autors wohl berechtigt schien, dass sich bei dieser Spaltung des Panaquilons ausser Panakon 2 Atome Kohlensäure und 6 Atome Wasser bildeten.

Im Jahre 1890 veröffentlichte DAVYDOW (1) eine Arbeit, worin die Pharmakognosie und Chemie des Schin-sengs (2) näher behandelt wurde.

---

(1) DAVYDOW : Pharmakognostische u. chem. Untersuchung d. Schin-seng-Wurzel. Pharmazeutische Zeitschrift für Russland. Jahrgang 29, S. 97, 1890.

(2) Synonym des Ginsengs. Beide Namen stammen von der chinesischen Benennung der Pflanze.



Die von ihm untersuchte Wurzel war der im Süd-Ussuri Gebiete gesammelte echte Ginseng. Er konnte daraus ebenfalls das Panaquilon isolieren. Zur Darstellung benutzte er folgende zwei Methoden, die gleich gute Resultate lieferten und weniger Zeit beanspruchen sollten, als das Garriques'sche Verfahren.

1) Die kalt bereiteten wässerigen Auszüge der Wurzel werden unter Erwärmen auf dem Wasserbade mit Tierkohle behandelt, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der gelbliche Rückstand wurde in siedendem 95 %-igen Alkohol gelöst, und der Alkohol abdestilliert.

2) Die Wurzel wurde mit 95 %-igem Alkohol ausgezogen, mit Tierkohle entfärbt und der Alkohol abdestilliert; der Rückstand wurde in kaltem Wasser aufgenommen; das darin als feine mikroskopische Tröpfchen suspendierte fette Oel wurde durch Filtration oder Ausschütteln mit Aether entfernt und das Filtrat zur Trockne eingedampft.

Die nach einem oder anderem der beiden Verfahren erhaltene Substanz war amorph, gab mit reiner konzentrierter Schwefelsäure eine blutrote Färbung, die allmählich von der Peripherie zum Zentrum fortschreitend in Rotviolett übergeht. Der Autor konnte ebenfalls das Panakon, bei der Behandlung des Panaquilons mit Säure, in krystallinischem Zustande erhalten.

Das Panaquilon soll nach ihm die Fähigkeit besitzen, beim Erhitzen mit Kupfersulfat in alkalischer Lösung (Trommersche Probe) dieselbe Farbenreaktion hervorzurufen wie Glukose, allerdings mit dem Unterschiede, dass 1) das Panaquilon Kupferoxydhydrat nicht in Lösung halten kann und 2) dass, wie langsam das Erhitzen auch vorgenommen wurde, das Kupferoxydul immer in wasserfreiem Zustande und krystallinischer Form abgeschieden wird. Weiter gibt er an, dass seine Substanz auf Lakmus sauer reagierte und bei vorsichtigem Zusatz von Millon'schem Reagenz unter dem Mikroskop eine allmählich krystallisierende Quecksilberverbindung entstand.

Ausser diesen beiden Veröffentlichungen ist der Ginseng, die geschätzte Heilpflanze der Chinesen, in einigen Handbüchern der Arzneimittellehre, wie Pereira-Buchheim, Husemann, Brestowski, nur ganz kurz behandelt. Da es mir fast undenkbar erschienen war, dass eine unwirksame Substanz, wie es beim Ginseng angenommen wird, von Millionen von Menschen durch Jahrtausende hindurch so hoch geschätzt werden könnte, habe ich es unternommen, sie besonders pharmakologisch näher zu untersuchen. Die Resultate werden im folgenden mitgeteilt.

II. Chemie des Ginsengs.

Die von mir untersuchten Präparate stammten teils von dem in Korea wachsenden, teils von dem in Japan kultivierten P. Ginseng C. A. Meyer. Ehe ich zu der Beschreibung der Droge übergehe, werde ich einiges über die Bereitungsweise derselben bemerken.

Die Wurzeln der mindestens vier Jahre alten Pflanze werden in den Sommermonaten gesammelt, sorgfältig von den Faserwurzeln befreit, dann in kochendes Wasser geworfen und nachher an der Sonne, zuweilen bei künstlicher Wärme getrocknet. Es gibt aber manchmal Drogen, die nicht gebrüht, sondern bloss getrocknet werden. Auch die Faserwurzeln kommen als schlechteste Sorte im den Handel und selten auch noch jüngere Wurzeln (1).

Der Ginseng hat eine Länge bis zu 15 cm, und eine Dicke bis zu 2 cm., zeigt zahlreiche Längsfurchen, und ist, besonders bei der koreanischen Sorte, in mehrere Aeste geteilt, die sich auf verschiedenen Höhen befinden. Davydow sagt mit Recht, dass der an der Wurzel bleibende Abschnitt des oberirdischen Teils beim getrockneten Präparate äusserst originelle Formen z. B. die eines menschlichen Kopfes annimmt. Die Aehnlichkeit wird um so vollständiger, wenn jene Aeste parweise wie Hände und Füsse von der Wurzel austreten, wie es häufig genug tatsächlich der Fall ist (2). Die Farbe schwankt zwischen mattweiss und bräunlichgelb. Die echt koreanische Sorte ist gewöhnlich tiefer gefärbt und etwas hornartig durchscheinend, riecht schwach aromatisch und schmeckt bitterlich süss.

Als wahrscheinlichen Träger der Wirkung konnte ich sowohl aus dem koreanischen als auch dem japanischen Ginseng eine Substanz darstellen, welche der von Garriques und von Davydow isolierten entspricht. Nur gelang mir die Darstellung dieses Körpers in viel reinerer Form, und ich will für ihn den Namen Panaquilon beibehalten, obwohl er sich in seinen Eigenschaften wesentlich von den Substanzen unterscheidet, welchen die beiden genannten Forscher diesen Namen beigelegt haben.

(1) Vergl. Jamaguchi : Pharmaceutical Journal and transactions. Vol. 14, S. 990; zitiert nach Jahresbericht d. Pharmacie, Jahrgang 1883—1884, S. 253.

(2) Daher der chinesische Name Gin (=Mensch), seng (=langsam) d. h. die langsam wachsende menschenähnliche Wurzel. Die Angabe von Armand (L. Union 9. 1861 zitiert nach Schmidt's Jahrbücher Bd. 110, S. 293) dass « Gin » oder « Nin » Apfel und « seng » Gesundheit, Stärke bedeuten solle, ist falsch.



DARSTELLUNGSMETHODE DES PANAQUILONS.

Die feingeschnittene Wurzel wurde mehrere Male jedesmal stundenlang mit 95 %-igem Alkohol auf dem Wasserbad extrahiert. Die gesammelten Auszüge wurden durch Destillation vom Alkohol befreit. Der entstandene süsslich-bitter schmeckende, dunkelbraune, sauer reagierende Syrup, der beim Wasserzusatz unter Abscheidung der harzigen Masse milchig aussieht und sich garnicht klar filtrieren liess, wurde mit Tierkohle vermischt, erwärmt und filtriert.

Um den Zucker, der in beträchtlicher Menge in dem Filtrat enthalten war, zu entfernen, wurde diese langsam eingeengt und mit starkem Alkohol behandelt, wobei der stark süss schmeckende Anteil, der sich nach der Reinigung als Rohrzucker erwies, gefällt wurde. Das Filtrat des Niederschlags enthielt ausser Panaquilon noch eine andere Substanz, die direkt alkalische Kupferlösung in der Wärme reduzierte. Die mehrmalige Wiederholung der Fällung durch absoluten Alkohol vermochte diese nicht zu entfernen. Sie ging sogar teilweise in Aether-Alkohollösung über.

Diese lävuloseartige Substanz musste also in dem DAVYDOW'schen Panaquilon enthalten gewesen sein und ihm die FEHLING'sche Lösung reduzierende Eigenschaft gegeben haben. Die vollständige Trennung derselben wurde nur erzielt durch die GARRIQUES'sche Aussalzungsmethode mit Glaubersalz, wodurch auch der Rohrzucker mitentfernt wurde. Ich verfuhr also folgendermassen :

Das mit Tierkohle behandelte Filtrat wurde mit Glaubersalz in Substanz gesättigt und auf dem Wasserbad unter Umrühren gelinde erwärmt, wobei sich die ausgeschiedenen Flocken des Panaquilons allmählich zu einer dunkelbraunnen, klebrigen Masse zusammenballten. Dieses rohes Panaquilon wurde zuerst mit gesättigter Glaubersalzlösung ausgewaschen, dann durch wiederholtes Auflösen in Wasser und nachheriges Fällen durch Glaubersalz gereinigt. Zuletzt wird es mit absolutem Alkohol behandelt, wobei das Panaquilon allein in Lösung übergeht und das Salz zurückbleibt. Nachdem die letzte Spur der Salzes durch wiederholte Behandlung mit absolutem Alkohol entfernt war, wurde die alkoholische Panaquilonlösung nochmals mit Tierkohle entfärbt, eingedampft, in wenig absolutem Alkohol aufgenommen und mit absolutem Aether gefällt, wodurch das reine Panaquilon in farblosen Flocken niedergeschlagen wurde. Es wurde auf dem Filter mittelst Wasserstrahlpumpe rasch gesammelt, mit Aether gewaschen und schliesslich im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Da die Aetheralkohollösung gewöhnlich noch Panaquilon enthält, wurde dieselbe eingedampft und die Prozedur wiederholt.

Die Ausbeute des Panaquilons schwankte je nach dem Präparate zwischen 0,1 und 0,75 % der lufttrockenen Droge. Den grössten Panaquilongehalt zeigte aber immer die Faserwurzel, die im Handel als schlechteste Sorte bezeichnet wird (s. o.).

Eigenschaften des Panaquilons.

Das von mir dargestellte Panaquilon bildet ein schneeweisses amorphes Pulver, welches rein bitter schmeckt und in Wasser, Alkohol jeder Stärke, Eisessig und Benzol, aber nicht in Aether, Chloroform, Azeton, Petroleumäther und Amylalkohol löslich ist. Die wässerige Lösung reagiert neutral, schäumt beim Umrühren und dreht die Ebene des polarisierten Lichts nach links. Das Panaquilon kann Fehling'sche Lösung nicht reduzieren. Wenn es aber vorher mit verdünnten Mineralsäuren erhitzt wird, so spaltet es unter Abscheidung eines krystallinischen Stoffes und Entwickelung von Kohlensäure einen alkalische Kupfersulfatlösung reduzierenden Körper ab, der die Ebne des polarisierten Lichtes nach rechts dreht und mit Phenylhydrazin ein Osazon bildet, dessen Schmelzpunkt 202°C ist, infolgedessen also mit Wahrscheinlichkeit als Glykose angesprochen werden kann. Das Panaquilon muss demnach für ein Glykosid angesehen werden. Das Panaquilon wird beim Erhitzen gegen 172°C unter Aufschäumen zu einer braunen Masse zersetzt.

Reaktionen des Panaquilons.

Konzentrierte Schwefelsäure gibt mit Panaquilon zunächst orangerote Färbung, welche allmählich in Rot und schliesslich nach mehreren Minuten in Purpurrot übergeht. Beim Wasserzusatz verschwindet diese Färbung, und es entsteht eine weisse Fällung.

Konzentrierte Salpetersäure löst das Panaquilon gelblich auf. Beim Wasserzusatz entsteht ebenfalls weisse Fällung. Ebenso verhält sich konzentrierte Salzsäure.

Die Alkalilaugen lösen Panaquilon farblos auf. Beim Kochen wird die Lösung schwach gelb gefärbt.

Erdmann'sches Reagens gibt mit Panaquilon rötlich braune Färbung, die allmählich in dunkelbraun übergeht.

Fröhde'sches Reagens gibt zuerst bräunlich rote, dann dunkelviolette Färbung.

Die wässerige Lösung des Panaquilons gibt mit Gerbsäure einen Niederschlag. Sie wird weder durch Bleiazetat noch durch Bleiessig, wohl aber durch ammoniakalischen Bleiessig gefällt.

Alkalische Kupferlösung ruft in der wässerigen Panaquilonlösung eine flockige blaue Fällung hervor, die wahrscheinlich die Kupferverbindung des Panaquilons ist, denn sie gibt mit Wasser gewaschen und dann mit H_2S zersetzt wieder das unveränderte Panaquilon.

Um den Unterschied der Eigenschaften zwischen dem von mir dargestellten Panaquilon und dem der früheren Autoren besser übersehen zu können, habe ich folgende Tabelle zusammengestellt.

	PANAQUILON von GARRIQUES	PANAQUILON von DAVYDOW	PANAQUILON von FUJITANI
FARBE	gelb	gelb	schneeweiss
Löslichkeit	löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether	wie das GARRIQUES'sche	löslich in Wasser, Alkohol, Eisessig und Benzol, unlöslich in Aether, Chloroform, Petroläther u. s. w.
Geschmack	dem Glyzyrrhizin ähnlich, dabei aber bitter	wie das GARRIQUES'sche	rein bitter.
Reaktion	—	wässerige Lösung reagiert sauer	neutral.
FEHLING'sche Lösung	keine Oxydulbildung	das Kupfer wird nicht in Lösung gehalten, aber beim Erhitzen reduziert	Bildung der Cu-Verbindung, beim Erhitzen keine Reduktion.
mit verdünnten Säuren erhitzt	spaltet CO_2 und Panakon ab	spaltet Panakonkrystalle ab	spaltet CO_2, Zucker (Glykose?) und einen krystallinischen Körper ab.
Konzentrierte H_2SO_4	purpurrote Färbung	blutrot, dann rotviolett	orangerot, rot, schliesslich purpurrot.
Alkalien	braune Färbung	—	farblos, erst beim Kochen schwachgelb.
Polarisationsebene	—	inaktiv	dreht nach links.

Wie man aus dieser Zusammenstellung ersehen kann, haben wir eine Substanz vor uns, welche von dem GARRIQUES'schen und DAVYDOW'schen Panaquilon ziemlich verschieden ist. Der Hauptunterschied ist die glykosidische Natur meiner Substanz, die von GARRIQUES nicht konstatiert wurde Die anderen Abweichungen hängen von der Gegenwart der Farbstoffe und des Zuckers ab, die die Präparate der genannten beiden Autoren verunreinigten und Farbe, Geschmack, Reduzierbarkeit u. s. w. der letzteren so modifiziert hatten.

Dass aber das von mir erhaltene Panaquilon die Hauptmasse der von beiden Autoren isolierten Substanz bildete, ergibt sich mit grösster Wahrscheinlichkeit aus den Löslichkeitsverhältnissen, dem bitterem Geschmack und der Schwefelsäurereaktion.

ZUSAMMENSETZUNG DES PANAQUILONS.

Die Elementaranalyse, die ich an verschiedenen Präparaten ausgeführt habe, hat ein ebenfalls von dem GARRIQUES'schen abweichendes Resultat ergeben.

Da das Panaquilon auf 100°C erhitzt, besonders wenn es vorher nicht gut getrocknet ist, manchmal eine gelbliche Farbe annimmt, so wurde es im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Die Gewichtskonstanz wurde sehr langsam, erst nach einigen Monaten erreicht. Die so getrocknete Substanz gab bei der Verbrennung folgende Daten :

NUMMER	Gewicht der Substanz	Asche	Gewicht der aschefreien Substanz	CO_2 in gr.	H_2O in gr.	C in gr.	C %	H in gr.	H %
Präparat I. 1	0,1600	0,0024	0,1576	0,3332	0 1301	0 0909	57,68	0,0144	9,14
» » 2	0,1658	0,0024	0,1634	0,3468	0,1252	0,0946	57,89	0,0139	8,50
» » 3	0,1616	0,0026	0,1590	0,3349	0,1289	0,0913	57,44	0,0143	8,99
» » 4	0,1621	0,0030	0,1591	0,3373	0,1264	0,0919	57,82	0,0140	8,83
Präparat II. 5	0,2311	0,0008	0,2303	0,4890	0,1730	0,1334	57,92	0,0192	8,35
Präparat III. 6	0,2515	0,0035	0,2480	0,5257	0,1019	0,1434	57,82	0,0213	8,59
» » 7	0,2534	0 0041	0,2493	0,5296	0,1917	0,1444	57,92	0,0213	8,54

Das Panaquilon enthält also im Mittel :

57,78 % C und 8,71 % H.

Die Bestimmung der Molekulargrösse habe ich nach der Methode der Gefrierpunktsbestimmung von BECKMANN vorgenommen. Als Lösungsmittel diente Wasser. Die Resultate waren folgende :

Nummer	Gewicht der Substanz	Gewicht des Wassers	Gefrierpunkts-erniedrigung	Berechnetes Molekulargewicht
1.	0,1089	24,85	0,012°C	675
2.	0,3131	24,85	0,032°C	685

Das gefundene Molekulargewicht ist daher im Mittel 680.

Die chemische Zusammensetzung des Panaquilons, die sich aus obigen Daten berechnen lässt, ist also :

$C_{32}H_{56}O_{14}$.

	Gefunden im Mittel	Berechnet
C	57,78 %	57,83 %
H	8 71 %	8,43 %
Molekulargewicht	680	664

Wenn das Panaquilon, nachdem es vorher in Vakuum gut getrocknet war, in diesem über Schwefelsäure auf 100°C erhitzt wird, gibt es einen anderen Prozentgehalt des Kohlen- und Wasserstoffs, nämlich :

NUMMER	Gewicht der Substanz	Asche	Gewicht der aschefreien Substanz	CO_2 in gr.	H_2O in gr.	C in gr.	C %	H in gr.	H %
1.	0,1529	0,0021	0,1508	0,3249	0,1198	0,0886	58,75	0,0133	8,82
2.	0,1610	0,0023	0,1587	0,3392	0,1270	0,0925	58,29	0,0141	8,89

Im Mittel : 58,54 % C; 8,85 % H, woraus man folgende Formel berechnen kann :

$$C_{32}H_{55}O_{13,5} \text{ oder } C_{32}H_{56}O_{14} - 1/2\ H_2O.$$

	Gefunden im Mittel	Berechnet
C	58,54 %	58,62 %
H	8,85 %	8,39 %

Das Panaquilon verliert also auf 100°C erhitzt, ein halbes Molekül seines Konstitutionswassers.

Wenn wir die Resultate meiner Verbrennung mit denen GARRIQUES' vergleichen, so fällt es uns auf, dass das GARRIQUES'schen Panaquilon viel ärmer an C und H ist. Der Grund dafür ist sehr wahrscheinlich darin zu suchen, dass dieses mit sauerstoffreicherer Substanz, wahrscheinlich mit Zucker, verunreinigt war.

III. Pharmakologie des Panaquilons.

Obwohl das Ginseng, wie schon angegeben wurde, im Orient seit langem als ein unentbehrliches Arzneimittel gilt, liegen merkwürdiger Weise keinerlei Angaben der Wirkungsart weder der Droge noch der Bestandteile derselben vor. Aus den chinesischen Schriften ist eine bestimmte Wirkung oder Indikation der Pflanze kaum zu ersehen, da sie als ein Universalmittel fast gegen alle Krankheiten und Symptome empfohlen wurde. Als ich das Panaquilon rein erhalten konnte, fiel mir zuerst die schäumende Eigenschaft seiner wässerigen Lösung auf, die gewöhnlich bei Saponinlösungen angetroffen wird. Die Gegenwart des Saponins in dieser Pflanze war ausserdem nicht unwahrscheinlich, da man hie und da bei den Araliaceae solches auffinden konnte(1), und neuerdings es E. INOUE(2) gelang, aus den Wurzel von Aralia repens, die

(1) Vergl DRAGENDORFF : *Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker u. Zeiten*. Stuttgart. 1898, S. 502.

(2) INOUE : Journal of pharmacie. Vol. 242, S. 327, 1902 (japanisch).

ebenfalls im Orient als Arzneimittel gebraucht wird, ein Saponin zu isolieren. Aber, dass dem nicht so war, wurde bald konstatiert, denn das Panaquilon ist durchaus nicht fähig, die roten Blutkörperchen aufzulösen.

Die allgemeinen Erscheinungen, die an Versuchstieren nach der Darreichung des Panaquilons beobachtet werden, sind die Lähmungen besonders motorischer Funktionen.

Wenn man Fröschen die wässerige Lösung des Panaquilons subkutan beibringt, so werden zunächst seine willkürlichen Bewegungen seltener und träger, dann nimmt die Atmung an Zahl und Stärke ab und bald liegt das Tier in den vorgeschrittenen Stadien bewegungslos in flacher Stellung. Eine Zeit lang behält aber das Tier noch die Fähigkeit, auf mechanischen Reiz zu reagieren. Schliesslich gehen alle motorische Funktionen gänzlich verloren. Nur durch die elektrische Reizung des Rückenmarks wird noch eine Zuckung erzielt. Auch das Herz wird in dieser Zeit schlaff gelähmt gefunden.

Auf die Warmblüter wirkt das Panaquilon sehr schwach. Nur die intravenöse Injektion verhältnismässig grosser Dosen verursacht leichte Erscheinungen wie Trägheit, Neigung zum Schlaf u. s. w.

Als Belege seien hier einige Versuchsprotokolle angeführt.

Versuch 1.

Mittelgrosse Rana esculenta.

11 h. 10′, Atmung 70 in der Minute.

14′, 0,01 gr. Panaquilon in den Brustlymphsack.

1 h., keine Veränderung wahrnehmbar.

2 h., Bewegung etwa träge, Atmung 68.

5 h. 30′. Status unverändert, Atmung 63.

Versuch abgebrochen.

Versuch 2.

Mittelgrosse Rana esculenta.

11 h. 15′, Atmung 75

17′, 0,025 gr. Panaquilon in den Brustlymphsack.

25′, willkürliche Bewegungen träger.

35′, Atmung 38.

40′, Körperhaltung schlaff.

50′, kehrt sich mit Mühe aus der Rücken- in die Bauchlage um.

12 h., Lähmung nimmt zu. Atmung flach, unregelmässig, langsam. Mechanische Reizung wird mit sehr schwacher Bewegung beantwortet.

2 h. 40′, vollständige Lähmung. Herz wird in unvollständiger Diastole stillstehend gefunden.



Versuch 3.

Männliches Kaninchen von 2550 gr. Körpergewicht.

1 h, 0,7 gr. Panaquilon in die Ohrvene.

5′, Neigung zum Schlaf.

8′, schläft. Wacht durch leichte Berührung auf. Der Gang etwas träge.

20′, schläft immer, wird aber durch jede leichte Berühung aufgeweckt.

3 h., Status idem.

6 h., etwas erholt, aber Neigung zum Schlaf besteht. Nachher hat das Tier sich allmählich erholt und wurde am nächsten Morgen beinahe normal gefunden.

Versuch 4.

Männlicher Hund von 6350 gr. Körpergewicht.

10 h. 33′, 1,0 gr. Panaquilon in die rechte Halsvene.

40′, keine Veränderung.

50′, Bewegungen etwas träge. Ab und zu Schlaf, durch leise Geräusche unterbrochen.

11 h., Status idem.

20′, deutlich erholt.

50′, Bewegungen wieder lebhaft.

Die peripheren Organe, auf welche das Panaquilon wirkt, sind das Herz und die Skeletmuskeln. Die Muskelwirkung ist nur beim Frosch mit Sicherheit nachzuweisen, während die Herzwirkung auch bei Warmblütern beobachtet werden kann.

Wirkung des Panaquilons auf den Froschmuskel.

Wenn der Muskel direkt mit der Panaquilonlösung in Berührung gebracht wird, so verliert er allmählich seine Erregbarkeit gegen elektrische Reize. Es wird einerseits die Hubhöhe niedriger und anderseits die Reizschwelle grösser; doch bleibt die Form der einzelnen Zuckungskurve unverändert.

Ich lasse hier einige Muskelkurven folgen, welche auf folgende Weise erhalten wurden.

Die beiden Gastroknemien eines Frosches (Esculenta) werden in üblicher Weise unter möglicher Schonung herauspräpariert und in Ringer'sche Flüssigkeit gebracht. Nach halbstündigem Verweilen werden die Muskeln hinter einander in der feuchten Kammer befestigt und mit einzelnen Oeffnungsinduktionsschlägen des von 2 Daniell'schen Elementen ausgehenden konstanten Stroms direkt gezeigt. Nachdem auf solche Weise konstatiert worden war, dass die beiden Muskeln sich in Bezug auf ihre Erregbarkeit ziemlich gleich verhielten, wurde der eine Muskel in eine Ringer'sche Flüssigkeit eingetaucht, welcher eine gewisse Menge Panaquilon zugesetzt war, während der andere zur Kontrolle wieder in die

frühere Flüssigkeit gebracht wurde. Von Zeit zur Zeit wurde dann der vergiftete Muskel auf seine Erregbarkeit geprüft, welche je nach der Konzentration des Giftes mehr oder weniger rasch abnahm. Vergleichsweise überzeugte ich mich, dass der Kontrollmuskel noch seine normale Erregbarkeit bewahrte. (In Bezug auf Einzelheiten s. die Kurven und ihre Erklärung am Schluss der Arbeit.)

Die Abnahme bezw. das Verschwinden der Muskelerregbarkeit, wird auch am kuraresierten Muskel konstatiert, sodass diese Erscheinung lediglich als eine direkte Muskelwirkung des Panaquilons aufgefasst werden muss. Die Kurarisierung des Muskels geschah dadurch, dass der RINGER'schen Flüssigkeit von vornherein das Kurare in der Konzentration von 0,017 Prozent zugesetzt wurde, was durch zahlreiche Vorversuche als am passendsten festgestellt wurde. Der Versuchsmuskel wurde also in der das Panaquilon und Kurare enthaltenden RINGER'schen Flüssigkeit vergiftet, während der Kontrollmuskel in RINGER'scher Lösung aufbewahrt wurde, welche die gleiche Konzentration von Kurare aufwies. (S. Kurve 8.)

Ausser dieser Abschwächung der Erregbarkeit ruft das Panaquilon eine deutliche Abnahme der absoluten Kraft und der Arbeitsleistung des Skeletmuskels hervor, welche schon bei einer Dosis, welche noch nicht eine wahrnehmbare Erniedrigung der Zuckungskurve zur Folge hat, oder in einem Stadium, in welchem die letztere noch keine Veränderung erfährt, stattfindet. Die Bestimmung wurde an den ausgeschnittenen und in RINGER'scher Flüssigkeit bezw. panaquilonhaltiger RINGER'scher Flüssigkeit aufbewahrten Froschwadenmuskeln ausgeführt. Das Verfahren war dasjenige, welche von HONDA (1) ausprobiert und beschrieben wurde. Beispiel :

Versuch 9.

Mittelgrosse R. esculenta.

Wirkliche Belastung in gr.	1 Stunde lang in RINGER'scher Flüssigkeit die 0,05 % Panaquilon enthält; aufbewahrt		2 Stunden lang in RINGER'scher Flüssigkeit	
	Zuckungshöhe in mm.	Arbeit in gr. × mm.	Zuckungshöhe in mm.	Arbeit in gr. × mm.
20,0	1,50	30,0	1,66	33,2
70,0	0,90	63,0	1,05	73,5
100,0	0,63	65,0	0,37	57,0
130,0	0,10	13,0	0,50	65,0
160,0	0	0	0,16	25,6
190,0	—	—	0	0
20,0	0,80	—	1,51	—
	Arbeitssumme	171,0		254,3

(1) HONDA : Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 52, S. 89, 1905.



Versuch 10.

Mittelgrosse R. esculenta.

Wirkliche Belastung in gr.	1 2/3 Stunden lang in Ringer'scher Flüssigkeit die 0,05 % Panaquilon enthält.		2 1/2 Stunden lang in Ringer'scher Flüssigkeit	
	Zuckungshöhe in mm.	Arbeit in gr. × mm.	Zuckungshöhe in mm.	Arbeit in gr. × mm.
20,0	2,00	40,0	2,10	42,0
70,0	1,10	77,0	1,19	83,3
100,0	0,59	59,0	0,83	83,0
130,0	0,05	6,5	0,50	65,0
160,0	0	0	0,08	12,8
190,0	—	—	0	0
20,0	1,08	—	1,60	—
	Arbeitssumme	182,5		286,1

Man sieht aus obigen Daten, dass die Arbeitsleistung der vergifteten Muskeln bei kleinerer Belastung kaum eine Abnahme erfährt, dass aber bei der Zunahme der Belastung der Unterschied zwischen normalen und vergifteten Muskeln immer grösser wird. Sehr augenfällig ist besonders die Abschwächung der absoluten Kraft, d. h. maximalen Belastung, die der Muskel eben noch erheben konnte.

Durch die vorstehenden Untersuchungen wurde das Panaquilon als ein Gift erkannt, durch welches die Skeletmuskeln von vornherein eine Abschwächung erfahren.

Wirkung des Panaquilons auf das Herz.

Wenn man den *Frosch* in einem Stadium der Panaquilonwirkung, wo die allgemeine Lähmung noch keine vollständige ist, fenstert, so findet man manchmal das Herz gelähmt. Am vorher blossgelegten Herzen werden bei der direkten Applikation des Giftes zuerst die Abnahme sowohl der Zahl als auch der Stärke der Herzschläge und schliesslich der Stillstand desselben in paretischer Stellung beobachtet. Das gelähmte Herz ist weder durch mechanische Reize noch durch Atropin wieder in Bewegung zu setzen.

Versuch 11.

Mittelgrosse Rana esculenta.

9 h. 17', Herz blossgelegt. Vor der Vergiftung war Pulszahl in der Minute 20—21.

39', 2 Tropfen von 5 % Panaquilonlösung direkt auf das Herz.

44', Pulszahl 21 in der Minute.

55',	»	22	»	
10 h. 6',	»	22	»	
19',	»	19	»	
40',	»	18	»	Kontraktion schwach.

11 h., Pulszahl 12 in der Minute.
38', 2 Tropfen von 5 % Lösung.
45', Pulszahl 7 in der Minute.
12 h., Stillstand in unvollständiger Diastole. Mechanische Reize rufen nur schwache Kontraktionen hervor.
30', keine Reaktion auf mechanische Reize.

Versuch 12.

Mittelgrosse Rana esculenta.
10 h. 40', Herz blossgelegt. Herzschlag 27 in der Minute.
42', 4 Tropfen von 15 % Panaquilonlösung auf das Herz.
47', Pulszahl 17 in der Minute.
52', » 16 »
57', » 15 »
11 h. 2', » 15 »
25', 2 Tropfen von 15 % Lösung.
12 h. 20', Pulszahl 8 in der Minute.
55', » 7 »
1 h. 20', Herzschlag sehr langsam, unregelmässig, schwach.
35', Stillstand. Mechanisch unerregbar.

Versuch 13.

Mittelgrosse Rana esculenta.
9 h. 19', Herz blossgelegt. Vor der Vergiftung war die Pulszahl 20-21 in der Minute.
39'. 4 Tropfen von 5 % Panaquilonlösung auf das Herz.
46', Pulszahl 18 in der Minute.
53', » 17 » , schwach.
55', » 16 »
10 h. 7', » 14 »
17', » 12 » , sehr schwach.
40', » 10 »
11 h., » 10 »
2 Tropfen von 0,5 % Atropin sulfuricum auf das Herz.
10', Pulszahl 10 in der Minute.
51', » 3 »
56', Nur Andeutung der Herzkontraktion.
12 h. 10', Vollständiger Stillstand. Mechanisch unerregbar.

Diese Versuche zeigen also zur Genüge, dass der Herzmuskel selbst, analog dem Skeletmuskel, der Angriffspunkt des Panaquilons ist. Die Herzmuskellähmung tritt ebenfalls an Warmblütern zu Tage.

Ich habe an *Kaninchen* zahlreiche Versuche angestellt und konnte feststellen, dass das Gift in grösseren Dosen direkt in die Venen injiziert, eine Herabsetzung des Arteriendrucks manchmal bis auf die Hälfte

verursacht. Dabei erfährt auch die Zahl der Herzschläge eine Abnahme, doch nicht in dem Masse wie die Druckabnahme. Beispiel :

Versuch 14.

Kaninchen von 2550 gr. Körpergewicht.

Kanüle in die rechte Halsarterie eingebunden und und mit Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Herzschläge in 10 Sekunden	Bemerkungen
9 h. 51′	105,0	39	
57′	105,0	39	
10 h. 3′	105,0	39	
5′	—	—	0,3 Panaquilon in die linke Ohrvene.
40″	100,0	39	
7′	97,0	40	
9′	95,0	39	
12′	91,0	39	
16′	89,0	39	
23′	89,0	39	
31′	89,0	39	
37′	92,0	38	
47′	94,0	38	
11 h. 1′	94,0	38	
4′	98,0	38	
30″	—	—	0,15 Panaquilon in die linke Ohrvene.
5′	97,0	38	
7′	91,0	38	
15′	92,0	38	
26′	92,0	38	
35′	91,0	38	
48′	91,0	38	Versuch abgebrochen.

Dass diese Druckerniedrigung nicht auf einer Vagusreizung beruht, ergibt sich aus der durch zahlreiche Versuche festgestellten Tatsache, dass das atropinisierte Kaninchen ebenfalls eine Blutdrucksenkung wie gewöhnlich zeigt. Dass sie ebenso wenig von einer Lähmung der peripheren Gefässe abhängt, zeigt unzweideutig der folgende Versuch am chloralisierten Kaninchen. Wenn nämlich die Gefässe vorher mit Chloralhydrat vollständig gelähmt sind, so sinkt der Druck sehr beträchtlich. In diesem Stadium ist kein gefässerweiterendes Mittel im Stande, eine weitere Druckerniedrigung zu erzeugen. Es vermag dies nur ein herzlähmendes Gift. Das Versuchsresultat war folgendes ;

Versuch 15.

Kanichen von 2550 gr. Körpergewicht.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Herzschläge in 10 Sekunden	Bemerkungen
12 h. 35′			2,0 Chloralhydrat in Magen gegeben.
1 h. 10′			Seitenlage.
			Rechte Karotis mit Manometer verbunden.
2 h. 45′	62,0	37	
47′	68,0	37	
50′	64.0	36	
51′ 20″	—	—	0,3 Panaquilon in die linke Ohrvene.
30″	52,0	36	
52′	56.0	37	
54′	54,0	35	
57′	52,0	35	
3 h. 6′	53,0	35	
16′	49,0	35	
45′ 40″	60,0	32	
50″	—	—	0,15 Panaquilon in die linke Ohrvene.
46′ 40″	54,0	32	
50′ 30″	54,0	31	
52′	56,0	32	
4 h. 13′	63,0	30	
15′ 20″	62,0	30	Versuch abgebrochen.

Das Panaquilon kann also den vorher durch Chloral stark herabgesetzten Blutdruck noch weiter vermindern; es ist somit ein herzlähmendes Gift. Ob die motorischen Ganglien oder die Muskulatur selbst dabei die Schuld tragen, bleibt unentschieden. Doch könnte es wohl berechtigt sein anzunehmen, aus Analogie mit dem Kaltblüterherzen die Lähmung der Muskulatur als Ursache der Herzschwäche verantwortlich zu machen.

Durch die Ergebnisse meiner Tierversuche lässt sich der Wert des Ginsengs als Heilmittel kaum erklären. Es muss dahingestellt bleiben, wie diese Pflanze ihren Ruf als Medikament erhalten hat. Mir scheint es jedoch undenkbar, dass das Panaquilon — ein schwach muskellähmendes Gift — den Namen eines Universalmittels, welches sogar das Leben verlängern könne, mit Fug und Recht trägt.

ERKLÄRUNG DER KURVEN.

Versuch 5.

Grosse Rana esculenta.

A) Linker Gastroknemius. Vergiftung durch 0,5 % Panaquilon. Volkommene Unerregbarkeit des Muskels nach 1 Stunde.

*5a*1 Normal. Rollenabstand R. A. 15 cm.

*5a*2 30 Min. nach der Vergiftung. R. A. 0 cm.

*5a*3 Nicht abgebildet. 1 Stunde nach der Vergiftung, kaum noch ein Erheben der Zuckungskurve über die Nullinie sichtbar. R. A. 0 cm.

B) Rechter Gastroknemius. (Kontrolle.)

*5b*1 Normal. R. A. 15 cm.

*5b*2 5 Stunden nach dem Herauspräparieren. R. 15 cm.

Versuch 6.

Dieselbe Versuchsanordnung.

A) Rechter Gastroknemius. Vergiftung durch eine 0,1 % Panaquilonlösung. Erst nach 3 Stunden wird der Muskel unerregbar.

*6a*1 Normal. R. A. 15 cm.

*6a*2 30 Min. nach Beginn der Vergiftung. R. A. 15 cm.

*6a*3 1 Stunde nach Beginn der Vergiftung. R. A. 15 cm.

*6a*4 2 Stunden. R, A. 15 cm.

*6a*5 2 1/2 Stunden. R. A. 0 cm.

*6b*2 (1) 3 Stunden nach Beginn der Vergiftung. R. A. 0 cm.

B) Linker Gastroknemius. (Kontrolle.)

*6b*1 Normal. R. A. 15 cm.

*6b*3 9 Stunden nach dem Herauspräparieren. R. A. 15 cm.

Versuch 7.

Grosse Rana esculenta.

A) Linker Gastroknemius. Vergiftung durch eine 0,05 %-ige Panaquilonlösung. Bis zur 3. Stunde ist kein Einfluss auf die Zuckungskurve wahrnehmbar. Erst in der 5. Stunde wird die elektrische Erregbarkeit etwas vermindert, doch bleibt der Rest noch sehr lange erhalten.

*7a*1 Normal. R. A. 20 cm.

*7a*2 1 Stunde nach Beginn der Vergiftung. R. A. 20 cm.

*7a*3 3 Stunden. R. A. 20 cm.

5 Stunden. R. A. 20 cm. Zuckungskurve erhebt sich nicht mehr über die Nullinie.

*7a*4 5 Stunden, aber R. A. 15 cm.

7 Stunden nach Beginn der Vergiftung bei R. A. 10 cm. (nicht abgebildet) Zuckungskurve kaum über der Abszisce; erst bei R. A. 5 cm. Zuckung.

*7a*5 7 Stunden. R. A. 5 cm.

---

(1) Aus Versehen ist die diese Kurve hinter *6b*1 gekommen, sie müsste eigentlich als *5a*6 vor *5b*1 stehen.

B) Rechter Gastroknemius. (Kontrolle.)

$7b_1$ Normal. R. A. 20 cm.

$7b_2$ 9 Stunden nach dem Herauspräparieren des Muskels. R. A. 20 cm.

Versuch 8.

Grosse Rana esculenta.

A) Linker Gastroknemius. Vergiftung durch 0,1 % Panaquilon nach vorheriger Kuraresierung.

$8a_1$ Normal. R. A. 10 cm.

$8a_2$ 1 Stunde nach Beginn der Vergiftung. R. A. 10 cm.

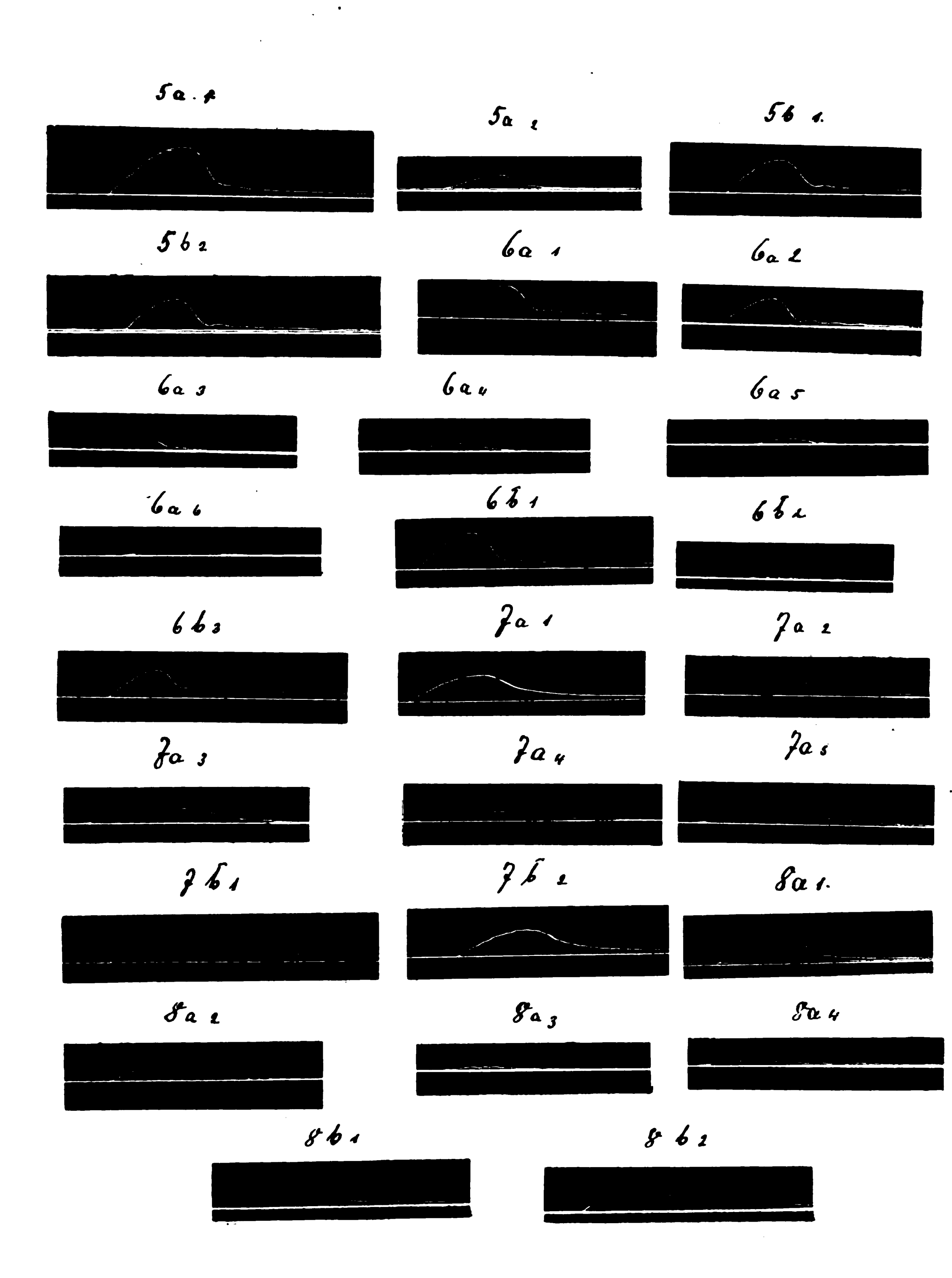
$8a^3$ 2 Stunden nach der Vergiftung. R. A. 10 cm.

$8a_4$ 2 Stunden. R. A. 5 cm.

B) Rechter Gastroknemius. (Kontrolle.)

$8b_1$ Normal. R. A. 10 cm.

$8b_2$ 2 Stunden nach dem Herauspräparieren des Muskels und Verweilen in der Kurarelösung. R. A. 10 cm.


5a 1
5a 2
5b 1.
5b 2
6a 1
6a 2
6a 3
6a 4
6a 5
6a 6
6b 1
6b 2
6b 3
7a 1
7a 2
7a 3
7a 4
7a 5
7b 1
7b 2
8a 1.
8a 2
8a 3
8a 4
8b 1
8b 2

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie
de l'Université de Gand.

38. Sur la tuberculose pleurale et péritonéale du bœuf[1]

(*d'après les expériences du docteur* D. Maes)

PAR

J. F. HEYMANS.

Au cours de nos recherches sur la tuberculose, nous nous sommes constamment préoccupé des évolutions morphologiques du tubercule, afin de recueillir ainsi des données sur le mode d'action du bacille vis-à-vis de l'organisme infecté et sur le mode de réaction de cet organisme vis-à-vis de ce même virus.

Chez les animaux de laboratoire (cobayes, lapins, chiens, etc.), ainsi que chez l'homme, le processus tuberculeux siège d'ordinaire dans la profondeur des organes, tels que poumons, articulations, reins, etc., et dans les coupes microscopiques de ces tissus, le tubercule est entouré d'éléments parenchymateux qui ont préalablement dû être refoulés ou atrophiés. Cette pénétration réciproque du tissu préexistant et du tissu tuberculeux néoformé complique certainement l'étude anatomo-pathologique de la tuberculose.

A la recherche d'un matériel plus favorable, en quelque sorte d'un tissu tuberculeux pur, nous nous sommes alors adressé aux formations tuberculeuses que nous constations si fréquemment sur la plèvre et sur le

(1) Communication faite à l'Académie royale de Médecine de Belgique. Séance du 30 septembre 1905.

péritoine de nos animaux bovins en expérience(1). D'après Nocard et Leclainche, ces lésions, qui revêtent un aspect particulier, se formeraient de la manière suivante :

« Au début, on trouve de petites granulations transparentes, de couleur gris-rosé, constituées par un amas de tubercules agglomérés, développés dans l'épaisseur de la séreuse. Ces granulations s'épaississent, prennent une consistance charnue et une couleur rosée; elles se détachent en un relief de plus en plus accusé.

» La séreuse envahie est exposée à des frottements exercés par les viscères, recouverts souvent eux-mêmes par une séreuse altérée; les mouvements tendent à soulever et à détacher les nodules tuberculeux. Ceux-ci se pédiculisent peu à peu d'autant plus vite que les frottements sont plus fréquents et plus étendus. Les amas tuberculeux forment alors des masses fermes, blanches, irrégulièrement réparties sur la séreuse sous forme de polypes, choux-fleurs ou de grappes pédiculées. Elles s'infiltrent de sels calcaires et leur tissu acquiert une consistance fibreuse. L'examen histologique des néoformations montre qu'elles sont constituées essentiellement par des foyers tuberculeux identiques dans leur évolution et dans leurs caractères à ceux des parenchymes(2). »

En un mot, d'après cette description classique, les excroissances de la plèvre et du péritoine, y compris les polypes que nous appelerons dorénavant breloques, sont tuberculeuses et proviennent de tubercules situés primitivement dans la séreuse. Mais dès le début de nos recherches, nous reconnûmes immédiatement que ces néoplasies pleurales ou péritonéales ne présentent pas constamment la structure tuberculeuse et ne renferment pas toujours des bacilles; nous nous décidâmes dès lors à reprendre l'étude systématique de la tuberculose pleurale et péritonéale du bœuf. Les résultats de ces recherches, exécutées en majeure partie par le docteur D. Maes, sont résumés dans la suite de cette communication.

Chez 38 bêtes bovines qui présentèrent à l'autopsie de la tuberculose pleurale ou péritonéale, nous avons prélevé au total 114 tumeurs; celles-ci furent fixées et colorées par des méthodes appropriées et les coupes donnèrent à l'examen microscopique les résultats indiqués séparément dans le tableau I et résumés par groupe de tumeurs dans le tableau II.

---

(1) Cfr. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1904, vol. XIII, p. 469.

(2) Nocard et Leclainche : *Les maladies microbiennes des animaux*. Paris, 1898, p. 582.

Tableau I.

Numéros d'ordre	ASPECT DE LA TUMEUR	Cellules géantes (1)	Bacilles (2)
Bête I . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Breloque non hémorragique.	+ +	+
	c) Tumeur sessile, non hémorragique. . . .	+	+
	d) Id. Id.	+	
Bête II . . .	*a)* Breloque en partie hémorragique	—	—
	b) Id. Id.	—	
	c) Partie de péritoine charnue	—	—
	d) Id. Id.	—	
Bête III . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Id. Id.	—	
	c) Id. Id.	—	
	d) Id. Id.	—	
	e) Id. Id.	—	
	f) Id. Id.	—	
	g) Id. Id.	—	—
	h) Id. Id.	—	
Bête IV . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	—
	b) Partie de plèvre charnue.	—	+
Bête V . . .	*a)* Tumeur sessile non hémorragique	+ +	+
	b) Breloque hémorragique	—	—
	c) Tumeur sessile non hémorragique	+	
	d) Breloque hémorragique	—	—
Bête VI . . .	*a)* Partie de plèvre costale charnue	—	
	b) Breloque non hémorragique	—	
	c) Breloque hémorragique	—	
Bête VII. . .	*a)* Partie de péritoine charnue	+	
Bête VIII . .	*a)* Breloque hémorragique	—	—
	b) Partie de péritoine charnue.	+	
	c) Breloque en partie hémorragique	—	
	d) Breloque hémorragique	—	
Bête IX . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	—
	b) Id. Id.	—	+ + +
	c) Partie de péritoine charnue	—	—
	d) Breloque hémorragique	—	
	e) Partie de péritoine charnue	—	

(1) Le signe — indique l'absence de cellules géantes ou de tubercules microscopiques, et de bacilles; le signe + indique leur présence en petit nombre; les signes + + indiquent leur présence en nombre relativement considérable; et + + + indiquent leur présence en nombre très considérable.

(2) L'absence des signes + ou — signifie que la recherche des bacilles n'a pas été faite.

Numéros d'ordre	ASPECT DE LA TUMEUR	Cellules géantes	Bacilles
Bête X . . .	*a)* Partie de plèvre charnue	+	
	b) Breloque non hémorragique	—	
Bête XI . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Tumeur sessile non hémorragique	+	
	c) Partie de plèvre charnue.	—	
	d) Tumeur sessile non hémorragique	++	
	e) Partie de plèvre charnue.	—	—
Bête XII. . .	*a)* Breloque hémorragique	+	— (?)
	b) Id. Id.	—	
	c) Id. Id.	—	
	d) Id. Id.	—	
Bête XIII . .	*a)* Breloque non hémorragique	—	
	b) Breloque hémorragique	—	
	c) Id. Id.	—	
	d) Id. Id.	—	
	e) Breloque non hémorragique.	+	
Bête XIV . .	*a)* Breloque hémorragique	+	+
	b) Breloque charnue.	—	
	c) Breloque hémorragique	—	
	d) Id. id.	—	
	e) Id. id.	—	
	f) Id. id.	—	
	g) Breloque charnue.	—	
Bête XV . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
Bête XVI . .	*a)* Id. id.	—	—
	b) Breloque en partie hémorragique	—	
	c) Breloque hémorragique	—	
	d) Id. id.	—	
	e) Id. id.	—	
	f) Breloque en partie hémorragique	+	
	g) Breloque hémorragique	+	
Bête XVII . .	*a)* Tumeur sessile non hémorragique. . . .	++	
	b) Partie de plèvre charnue	+	
Bête XVIII . .	*a)* Id. id.	+	
Bête XIX . .	*a)* Id. id.	—	
Bête XX . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Partie de plèvre charnue	+	+
Bête XXI . .	*a)* Breloque non hémorragique	+	+
	b) Tumeur sessile non hémorragique	++	+
	c) Breloque non hémorragique	—	
	d) Tumeur sessile non hémorragique	+	
	e) Breloque hémorragique	—	

Numéros d'ordre	ASPECT DE LA TUMEUR	Cellules géantes	Bacilles
Bête XXII . .	*a)* Breloque non hémorragique	—	—
	b) Partie de diaphragme villeux	++	+
	c) Id. id.	++	
	d) Breloque non hémorragique	—	
Bête XXIII . .	*a)* Partie de plèvre charnue	+	+
	b) Breloque à moitié proximale hémorragique.	—	—
Bête XXIV . .	*a)* Partie de breloque charnue	+	+
Bête XXV . .	*a)* Breloque à moitié distale hémorragique . .	—	
Bête XXVI . .	*a)* Partie de plèvre charnue.	+	
	b) Breloque hémorragique	—	
	c) Breloque non hémorragique.	+	
Bête XXVII. .	*a)* Breloque hémorragique	+	
	b) Id. Id.	—	
	c) Id. Id.	—	+
	d) Breloque à moitié distale hémorragique . .	+	
Bête XXVIII .	*a)* Breloque hémorragique	—	
Bête XXIX . .	*a)* Partie de plèvre charnue	—	
	b) Breloque hémorragique	—	
	c) Id. Id.	—	
Bête XXX . .	*a)* Partie de breloque hémorragique	—	
Bête XXXI . .	*a)* Tumeur sessile non hémorragique	+	— (?)
Bête XXXV . .	*a)* Partie de péritoine charnue	+	+ filaments.
	b) Breloque blanchâtre	+	
	c) Breloque charnue	—	
	d) Partie de plèvre charnue.	+	+
Bête XXXVI .	*a)* Breloque non hémorragique.	+	+
	b) Breloque hémorragique	—	
	c) Breloque non hémorragique.	+	
	d) Partie de plèvre charnue.	—	
Bête XXXVII .	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Breloque non hémorragique.	—	
	c) Id. hémorragique	—	
Bête XXXVIII .	*a)* Partie de plèvre charnue	—	
Bête XXXIX .	*a)* Breloque hémorragique	—	—
	b) Partie de plèvre charnue	—	—
Bête XL . . .	*a)* Id. Id.	—	
Bête XLI . .	*a)* Id. Id.	—	—

Tableau II.

ASPECT DES TUMEURS	Nombre total	Avec cellules géantes	Sans cellules géantes	Nombre total de pièces colorées au Ziehl	Avec bacilles	Sans bacilles
Breloques hémorragiques	50	4	46	12	4	8
Breloques non hémorragiques	17	7	10	4	3	1
Breloques en partie hémorragiques . .	9	2	7	2	0	2
Tumeurs sessiles	10	10	0	4	3	1
Partie charnue de plèvre ou de péritoine . .	28	13	15	12	7	5
	114	36	78	34	17	17

Par conséquent, dans 78 de ces 114 tumeurs, nous n'avons pas trouvé de cellules géantes, ni de tubercules, tandis que les 36 autres présentaient manifestement une structure tuberculeuse. Ces dernières contiennent toujours des bacilles, quoique d'ordinaire en petit nombre, tandis que dans les tumeurs sans cellules géantes, à part certaines exceptions, on ne découvre pas de bacilles. D'autre part, les différentes tumeurs prélevées sur la séreuse d'un même sujet sont très rarement toutes tuberculeuses ou non; le plus souvent, les unes sont tuberculeuses, tandis que les autres ne le sont pas.

A priori, nous pouvions admettre que des tumeurs classées comme non tuberculeuses d'après l'examen des coupes seraient cependant infectieuses pour le cobaye, des bacilles ayant échappé à l'examen, ou ne présentant pas la colorabilité habituelle, mais le sont-elles toutes? Pour trancher cette question, nous avons, chez 23 bêtes bovines, prélevé 87 tumeurs, dont 70 breloques; elles furent broyées et émulsionnées dans 5 centimètres cubes de liqueur physiologique; cette émulsion fut injectée par moitié dans la cavité péritonéale de 2 cobayes.

Le tableau III résume ces expériences.

Tableau III.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
448	Fragment de plèvre costale . Bête XX.	+ après 2 mois	Tuberculeux.
449		+ après 2 mois 20 jours . .	Tuberculeux.
460	Breloque hémorragique . . Bête XXIV.	Tué après 2 1/2 mois . . .	Non tuberculeux.
461		Tué après 2 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
462	Breloque hémorragique . . Bête XXIV.	Tué après 2 1/2 mois . . .	Douteux.
463		Tué après 2 1/2 mois . . .	Tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
464	Breloque non hémorragique. Bête XXIV.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
465		+ après 2 1/2 mois. . . .	Tuberculeux.
466	Breloque hémorragique. . Bête XXV.	Tué après 2 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
467		+ après 2 mois.	Tuberculeux.
468	Breloque hémorragique. . Bête XXV.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
469		+ après 2 mois.	Tuberculeux.
470	Breloque hémorragique. . Bête XXV.	+ après 1 mois.	Tuberculeux.
471		+ après 2 mois 8 jours . .	Tuberculeux.
480	Breloque hémorragique. . Bête XXV.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
481		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
482	Breloque hémorragique. . Bête XXVIII.	+ après 1 mois 10 jours . .	Tuberculeux.
483		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
484	Breloque semi-hémorragique Bête XXIX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
485		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
486	Breloque non hémorragique. Bête XXIX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
487		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
488	Breloque hémorragique. . Bête XXX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
489		+ après 2 1/2 mois. . . .	Tuberculeux.
490	Breloque hémorragique. . Bête XXX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
491		Tué après 1 mois 5 jours. .	Tuberculeux.
492	Breloque hémorragique. . Bête XXX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
493		+ après 3 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
494	Breloque semi-hémorragique Bête XXX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
495		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
498	Villosité charnue . . . . Bête XXXI.	Tué après 25 jours . . .	Tuberculeux.
499		+ après 3 mois 23 jours . .	Non tuberculeux.
502	Villosité charnue . . . . Bête XXXII.	+ après 26 jours	Tuberculeux.
503		+ après 29 jours	Tuberculeux.
504	Villosité charnue . . . . Bête XXXII.	+ après 1 mois 11 jours . .	Tuberculeux.
505		+ après 26 jours	Tuberculeux.
506	Breloque hémorragique. . Bête XXXIII.	Tué après 3 mois 5 jours .	Tuberculeux.
507		+ après 1 mois 5 jours . .	Tuberculeux.
508	Villosité charnue . . . . Bête XXXIII.	+ après 1 mois 11 jours . .	Tuberculeux.
509		+ après 2 mois	Tuberculeux.
510	Villosité charnue . . . . Bête XXXIV.	+ après 2 mois	Tuberculeux.
511		+ après 1 1/2 mois. . . .	Tuberculeux.
512	Villosité charnue . . . . Bête XXXIV.	Tué après 2 mois	Tuberculeux.
513		+ après 2 mois	Tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
514	Villosité charnue	Tué après 3 mois	Non tuberculeux.
515	Bête XXXIV.	+ après 1 mois	Tuberculeux.
516	Breloque blanchâtre . . .	+ après 1 1/2 mois	Tuberculeux.
517	Bête XXXIV.	+ après 2 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
518	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
519	Bête XLII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
520	Breloque hémorragique . .	+ après 1 mois.	Tuberculeux.
521	Bête XLII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
522	Breloque hémorragique . .	+ après 1 mois 6 jours . .	Tuberculeux.
523	Bête XLII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
524	Breloque hémorragique . .	Tué après 18 jours . . .	Tuberculeux.
525	Bête XLII.	+ après 1 mois.	Tuberculeux.
526	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
527	Bête XLIII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
528	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
529	Bête XLIII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
530	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
531	Bête XLIII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
532	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 18 jours .	Tuberculeux.
533	Bête XLIII.	+ après 20 jours	Non tuberculeux.
534	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
535	Bête XLIV.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
536	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
537	Bête XLIV.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
538	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 1/2 mois . . .	Non tuberculeux.
539	Bête XLIV.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Non tuberculeux.
540	Breloque hémorragique . .	+ après 26 jours	Tuberculeux.
541	Bête XLV.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
542	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 7 jours. .	Tuberculeux.
543	Bête XLV.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
544	Villosité charnue	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
545	Bête XLV.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
546	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
547	Bête XLV.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
548	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
549	Bête XLV.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
550	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
	Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours. .	Tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
552	Breloque hémorragique . . Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours .	Non tuberculeux.
553		Tué après 1 mois 7 jours .	Non tuberculeux.
554	Breloque semi-hémorragique Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours .	Non tuberculeux.
555		+ après 23 jours	Non tuberculeux.
556	Villosité charnue . . . . Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours .	Tuberculeux.
557		Tué après 1 mois 7 jours .	Tuberculeux.
558	Villosité rose . . . . . Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours .	Tuberculeux.
559		Tué après 1 mois 7 jours .	Tuberculeux.
560	Breloque hémorragique . . Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours .	Non tuberculeux.
561		Tué après 1 mois 7 jours .	Tuberculeux.
562	Breloque hémorragique . . Bête XLVII.	Tué après 1 mois 10 jours	Tuberculeux.
563		+ après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
564	Breloque hémorragique . . Bête XLVII.	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
565		Tué après 1 mois 10 jours	Non tuberculeux.
566	Breloque hémorragique . . Bête XLVII.	+ après 1 mois 20 jours .	Non tuberculeux.
567		Tué après 1 mois 10 jours	Non tuberculeux.
568	Breloque hémorragique . . Bête XLVII.	Tué après 1 mois 10 jours	Non tuberculeux.
569		+ après 4 mois 10 jours .	Tuberculeux.
570	Breloque hémorragique . . Bête XLVII.	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
571		Tué après 1 mois 10 jours	Non tuberculeux.
572	Breloque hémorragique . . Bête XLVII.	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
573		Tué après 1 mois 10 jours	Tuberculeux.
574	Breloque hémorragique . . Bête XLVII.	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
575		Tué après 1 mois 10 jours	Tuberculeux.
576	Breloque hémorragique . Bête XLVII.	+ après 3 1/2 mois	Tuberculeux.
577		Tué après 1 mois 10 jours	Non tuberculeux.
578	Breloque hémorragique . . Bête XLVII.	Tué après 1 mois 10 jours	Non tuberculeux.
579		+ après 3 mois.	Tuberculeux.
580	Breloque hémorragique . . Bête XLVIII.	Tué après 2 mois	Tuberculeux.
581		+ après 3 mois.	Tuberculeux.
582	Villosité . . . . Bête XLVIII.	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
583		Tué après 2 mois	Tuberculeux.
584	Breloque hémorragique . . Bête XLVIII.	Tué après 2 mois	Tuberculeux.
585		+ après 3 mois 10 jours .	Tuberculeux.
586	Breloque hémorragique . . Bête XLVIII.	Tué après 2 mois	Non tuberculeux.
587		+ après 2 1/2 mois	Tuberculeux.
588	Breloque hémorragique . . Bête XLVIII.	Tué après 2 mois	Non tuberculeux.
589		+ après 5 1/2 mois	Non tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
590	Breloque hémorragique . .	Tué après 2 mois	Non tuberculeux.
591	Bête XLVIII.	Tué après 5 mois	Non tuberculeux.
592	Breloque hémorragique . .	+ après 3 $\frac{1}{2}$ mois	Tuberculeux.
593	Bête XLVIII.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
594	Breloque hémorragique . .	+ après 2 $\frac{1}{2}$ mois	Tuberculeux.
595	Bête XLIX.	+ après 5 mois	Tuberculeux.
596	Villosité charnue	+ après 2 $\frac{1}{2}$ mois	Tuberculeux.
597	Bête XLIX.	+ après 2 $\frac{1}{2}$ mois	Tuberculeux.
598	Breloque hémorragique . .	+ après 3 mois	Tuberculeux.
599	Bête XLIX.	+ après 2 mois	Tuberculeux.
600	Breloque hémorragique . .	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
601	Bête XLIX.	+ après 3 $\frac{1}{2}$ mois	Tuberculeux.
602	Breloque hémorragique . .	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
603	Bête XLIX.	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
606	Villosité	+ après 1 mois 3 jours . .	Tuberculeux.
607	Bête XLIX.	+ après 1 mois 10 jours . .	Tuberculeux.
608	Breloque hémorragique . .	+ après 1 mois 25 jours . .	Tuberculeux.
609	Bête XLIX.	+ après 8 mois.	Tuberculeux.
610	Breloque hémorragique . .	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
611	Bête XLIX.	+ après 4 mois 21 jours . .	Tuberculeux.
612	Breloque hémorragique . .	Tué après 8 mois	Non tuberculeux.
613	Bête L.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
614	Villosité charnue . . .	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
615	Bête L.	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
618	Breloque hémorragique . .	+ après 3 $\frac{1}{2}$ mois. . . .	Non tuberculeux.
619	Bête L.	Tué après 8 mois	Non tuberculeux.
620	Breloque hémorragique . .	+ après 3 $\frac{1}{2}$ mois	Non tuberculeux.
621	Bête L.	+ après 4 $\frac{1}{2}$ mois	Tuberculeux.
622	Villosité charnue	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
623	Bête L.	+ après 2 $\frac{1}{2}$ mois	Tuberculeux.
624	Breloque hémorragique . .	+ après 2 mois	Tuberculeux.
625	Bête L.	+ après 3 mois 10 jours . .	Tuberculeux.
628	Breloque hémorragique . .	+ après 2 $\frac{1}{2}$ mois. . . .	Tuberculeux.
629	Bête L.	+ après 1 mois 23 jours . .	Tuberculeux.
630	Breloque hémorragique . .	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
631	Bête LI.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
632	Breloque hémorragique . .	+ après 2 mois 21 jours . .	Tuberculeux.
633	Bête LI.	+ après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
634	Breloque hémorragique . . Bête LI.	+ après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
635		+ après 1 1/2 mois	Tuberculeux.
636	Breloque hémorragique . . Bête LI.	Tué après 8 mois	Non tuberculeux.
637		+ après 2 mois.	Non tuberculeux.
640	Breloque hémorragique . . Bête LII.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
641		+ après 2 mois 10 jours . .	Tuberculeux.
642	Breloque hémorragique . . Bête LII.	Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
643		+ après 2 mois.	Tuberculeux.
644	Breloque hémorragique . . Bête LII.	Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
645		Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
646	Breloque hémorragique . . Bête LII.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
647		Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
648	Breloque hémorragique . . Bête LII.	+ après 4 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
649		Tué après 7 mois	Tuberculeux.
650	Villosité charnue . . . Bête LII.	Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
651		+ après 4 mois 10 jours . .	Tuberculeux.

Ainsi, sur 70 breloques, il y en a 12 qui n'ont rendu tuberculeux aucun des 2 cobayes, 17 qui ont rendu tuberculeux un seul des 2 cobayes, 41 qui se sont montrées virulentes pour les 2 cobayes. Les différentes breloques prélevées chez le même sujet sont tantôt toutes infectieuses ou non, tantôt elles le sont seulement en partie Parmi les 17 fragments de séreuse, 5 n'ont rendu tuberculeux qu'un seul cobaye, et 12 les ont infectés tous les deux. Malgré l'injection à 2 cobayes seulement, de toutes ces breloques ou d'un fragment de séreuse charnue ou villeuse mesurant 1/2 à 1 c.c., la survie au delà de deux mois est habituelle.

Par conséquent, tout en reconnaissant que les résultats de certaines autopsies sont discutables, nous devons admettre que les tumeurs qui se forment sur la plèvre et le péritoine de la bête bovine tuberculeuse ne sont pas toutes virulentes et, d'autre part, ne sont pas nécessairement des tubercules qui se greffent sur cette séreuse ou qui s'isolent peu à peu d'elle.

En effet, si la genèse et la constitution de ces tumeurs, telles qu'elles ont été décrites par NOCARD et LECLAINCHE, sont exactes, au moins en partie, c'est-à-dire pour les tumeurs qui sont primitivement tuberculeuses, par contre, celles qui ne sont ni tuberculeuses ni infectieuses, ou qui le deviendront seulement dans la suite, ont une origine et une structure différentes, qui sont les suivantes, d'après notre étude microscopique.

Lorsque des tubercules siègent au niveau de la séreuse pleurale ou

péritonéale, il doit s'en dégager des substances irritantes, tuberculotoxines, cytotoxines ou autres, qui enflamment la séreuse voisine, sans l'infecter pour cela nécessairement, déterminant ainsi la pleurésie ou la péritonite tuberculeuse, variable de forme chez les différents animaux et chez l'homme. Chez le bœuf, cet état inflammatoire de la séreuse se manifeste principalement par des phénomènes de prolifération.

De fait, même en dehors de tout bacille ou tubercule, on constate que l'endothélium séreux se gonfle et se soulève avec le tissu conjonctif sous-jacent en bourgeons plus ou moins allongés et plus ou moins rapprochés (fig. 1), formant ainsi peu à peu des plaques charnues ou des villosités (fig. 2). L'extrémité libre d'une ou de plusieurs villosités qui se sont fusionnées peut s'hypertrophier plus ou moins et former ainsi les tumeurs pédiculées ou breloques, atteignant parfois plusieurs centimètres de diamètre.

A côté de la couche de revêtement d'origine endothéliale mais d'aspect épithélial (fig. 1) et qui disparaît à mesure que la tumeur augmente, le bourgeon, la villosité, la breloque, qui ne renferment ni bacilles ni autres microbes sont constitués par du tissu conjonctif enflammé, pouvant présenter les multiples stades déjà connus par l'anatomie pathologique, mais surtout le type hémorragique (fig. 4), accompagné bientôt de nécrobiose centrale (fig. 5). Malgré le développement rapide de ces néoplasmes séreux, on n'y observe que très rarement des mitoses; les infiltrations cellulaires, peut-être avec des amitoses, y prédominent (fig. 6).

En résumé de cette étude anatomo-pathologique et bactériologique de la tuberculose pleurale et péritonéale du bœuf, il résulte qu'une partie notable des altérations pathologiques et néoplasiques de ces séreuses ne sont pas des tubercules ou agglomérats de tubercules plus ou moins détachés, mais bien de simples états inflammatoires, progressifs d'abord, régressifs ensuite, déterminés par des substances irritantes inanimées provenant de tubercules plus ou moins voisins. D'autre part, les tumeurs véritablement tuberculeuses, ne tuant pas la plupart des cobayes endéans les deux mois, sont relativement peu virulentes et peu riches en bacilles. Enfin tous les produits pathologiques relevés chez les tuberculeux (homme ou animaux) ne doivent pas nécessairement être bacillifères (1).

---

(1) Ces conclusions s'appliquent peut-être, *mutatis mutanda*, à certains néoplasmes observés chez l'homme, tels que polypes, végétations adénoïdes, corps riziformes, etc., et surtout à ces formes de pleurésie et de péritonite tuberculeuses que vient d'étudier G. Guyot (Virchow's Archiv, 1905, t. CLXXIX, p. 498).



TEXTE EXPLICATIF DES FIGURES.

FIG. 1. — Bète XI. Formol. Hématoxyline. Éosine.
Leitz, immersion 1/12, oc. 3.
Villosité débutante sur la séreuse pleurale.

a) Revêtement cellulaire cuboïde de la séreuse.
b) Début de bourgeon ou de villosité.
c) Tissu conjonctif sous-endothélial légèrement infiltré.
d) Coupe de vaisseau.

FIG. 2. — Même préparation.
Leitz, obj. 4, oc. 3.

A) B) C) D) Différents stades du développement de la villosité.
a) Épithélium qui s'aplatit de plus en plus sur le corps de la villosité pour disparaître à son extrémité libre.

FIG. 3. — Bête VII. Formol. Hématoxyline. Éosine.
Coupe de petite breloque dessinée à la loupe. Grossissement, 5 fois.

a) Pédicule.
b) Base conique de la breloque.
c) Zone hémorragique.
d) Partie nécrosée.
e) Capsule.

FIG. 4. — Bête VIII. Formol. Ziehl. Bleu de méthylène.
Leitz, obj. 4, oc. 1.
Coupe transversale de la base conique d'une breloque hémorragique.

a) Couche cellulaire périphérique.
b) Vaisseaux périphériques déjà nombreux.
c) Vaisseaux centraux dilatés et variqueux.

FIG. 5. — Bête III. Formol. Hématoxyline. Éosine.
Zeiss, obj. 16 millim., oc. 4.
Coupe transversale du pédicule d'une breloque hémorragique; la partie centrale de la coupe est seule reproduite.

a) Centre lamelleux et nécrosé, sans noyaux et sans vaisseaux.
b) Région plus périphérique en voie de nécrobiose.
c) Tissu conjonctif riche en noyaux.
d) Coupe de différents vaisseaux.

FIG. 6. — Bête XXI. Leitz 1/12; oc. 8.
Type du tissu conjonctif avec infiltration cellulaire relativement abondante.

a) Vaisseaux.
b) Cellules endothéliales.
c) Noyaux conjonctifs.
d) Cellules à noyaux compacts et protoplasme abondant.
e) Lymphocyte.



1. 4. 5.

a b c d

3.

e d c b a

2.

A B D C

6.

d c e b a

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

Istituto di Patologia speciale medica della R^a Università di Palermo (Prof. L. Giuffré).

Influenza delle sostanze emolitiche sulle funzioni ureogenetica ed antitossica del fegato

PER

Dr PITINI ANDREA,
Docente di Farmacologia.

Dopo che in un lavoro precedente(1) studiai l'influenza che le sostanze emolitiche spiegano sulla funzione glicogenetica del fegato, ho continuato le ricerche sulle altre funzioni epatiche : ureogenetica ed antitossica.

Questo studio che ancora, per quel che è a mia conoscenza, non ha attirato l'attenzione degli sperimentatori è di non trascurabile interesse per la patologia e per la farmacologia.

Si è per cio che, valendomi anche dell'auto del Dr Bonafede, ho fatto numerose esperienze, delle quali esporrò sinteticamente i risultati.

Le esperienze furono eseguite sui conigli, tenuti in gabbie speciali che permettevano di raccogliere separatamente le urine e le feci. Gli animali furono tenuti a dieta costante e alimentati sempre alla stessa ora : ottenuto l'equilibrio del ricambio, cominciavo le iniezioni di sostanze emolitiche.

Le sostanze adoperate furono fenilidrazina, pirogallolo, glicerina, parafenilendiammina e vennero iniettate a distanza di due o più giorni, sotto cute.

La determinazione del peso fu fatta giornalmente alla stessa ora, e dopo si dava all'animale la razione di verdura e crusca.

(1) Vedi quest'Arch. ni III e IV, 1905

Considerando la mancanza nella letteratura di dati sul metabolismo organico, sotto l'influenza di iniezioni ripetute di veleni ematici, non ho fatto nelle urine soltanto le determinazioni dell'urea, ma ho anche dosato i cloruri, i fosfati, i solfati. Per l'urea ho adoperato l'apparechio di THIERRY; ho dosato i cloruri con il metodo di VOLHARD, servendomi della soluzione decinormale di nitrato d'argento, per i fosfati mi sono servito del metodo di NEUBAUER all'acetato di uranio. Ho fatte le determinazioni dell'acido solforico totale con il metodo SALKOWSKI.

Per lo studio della funzione antitossica del fegato mi sono limitato a determinare quantitativamente gli eteri solforici delle urine, con il metodo SALKOWSKI.

Riporto i protocolli delle analisi fatte :

SERIE I
(determinazione dell'urea).

Coniglio N° 1 del peso di gr. 1100.

Cloridrato di Fenilidrazina per via ipodermica.

GIORNO	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA	
					per °/oo	per giorno
I	Stato normale	1100	300	1015	15.648	4.694
II		1103	200	1011	16.256	3.251
III		1097	300	1019	20.168	6.050
IV		1099	225	1015	9.736	2.191
V		1098	400	1015	17.560	7.024
VI		1104	325	1018	14.952	4.960
VII		1100	260	1015	14.952	3.887
	totale .	7701	2010	7108	109.272	32.057
	media .	1100	287	1015	15.610	4.579
VIII	2 cgr.	1080	320	1023	17.560	5.619
IX		1063	300	1015	20.169	6.051
X		1030	400	1015	14.846	5.938
XI		1015	300	1013	17.563	5.270
	totale .	4188	1320	4066	70.138	22.878
	media .	1047	330	1016	17.534	5.719
XII	3 cgr.	1000	400	1016	13.912	5.565
XIII		0980	250	1015	14 018	3.505
XIV		972	160	1023	15.132	2.421
XV		960	200	1016	12.558	2.512
	totale .	3812	1010	4070	55.620	14.003
	media .	953	252	1017	13.905	3.501

GIORNO	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA	
					per o/oo	per giorno
XVI	4 cgr.	925	180	1015	13.914	2.405
XVII		921	190	1015	14.029	2.666
XVIII		898	300	1013	13.896	4.169
XIX		868	300	1013	13.912	4.174
	totale . .	3612	970	4056	55.751	13.414
	media . .	903	242	1014	13.938	3.353
XX	5 cgr.	855	160	1013	13.836	2.214
XXI		857	300	1015	15.126	4.538
XXII		841	200	1015	12.608	2.522
XXIII		829	185	1011	14.310	2.647
	totale . .	3380	845	4054	55.880	11.921
	media . .	845	211	1013	13.970	2.980
XXIV	6 cgr.	798	230	1013	16.412	4.775
XXV		762	200	1013	15.211	3.042
XXVI		734	300	1013	12.623	3.787
XXVII		700	280	1013	15.002	4.200
	totale . .	2994	1010	4052	59.248	15.804
	media . .	749	252	1013	14.812	3.951
XXVIII	8 cgr.	659	180	1012	13.837	2.491
XXIX		612	90	1012	14.933	1.344

Coniglio N° 2 del peso di gr. 1380.

Cloridrato di fenilidrazina per via ipodermica.

I	Stato normale	1380	300	1022	18.864	5.659
II		1374	200	1013	20.168	4.034
III		1368	275	1015	14.953	4.112
IV		1362	325	1018	17.561	5.707
V		1355	425	1017	18.864	8.017
VI		1350	300	1023	16.256	4.877
VII		1353	300	1023	16.254	4.876
	totale . .	9542	2225	7131	122.920	37.282
	media . .	2385	348	1019	17.560	5.326
VIII	3 cgr.	1315	300	1023	16.258	4.977
IX		1282	300	1029	16.857	5.057
X		1257	550	1013	14.343	7.889
XI		1220	300	1015	16.256	4.877
	totale . .	5074	1450	4080	63.714	22.800
	media . .	1268	382	1020	15.928	5.700

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA	
					per °/oo	per giorno
XII	4 cgr.	1230	310	1019	12.344	3.827
XIII		1223	250	1013	14.952	3.738
XIV		1217	190	1023	14.069	2.673
XV		1211	250	1013	12.080	3.020
	totale .	4881	1000	4068	52.445	13.258
	media .	1220	250	1017	12.111	3.315
XVI	5 cgr.	1222	200	1015	13.607	2.721
XVII		1209	230	1013	13.313	3.062
XVIII		1208	225	1011	10.432	2.347
XIX		1200	350	1013	13.648	4.777
	totale .	4839	1005	4052	51.000	12.907
	media .	1210	251	1014	12.750	3.227
XX	6 cgr.	1198	150	1015	15.952	2.393
XXI		1192	250	1013	13.648	3.412
XXII		1181	180	1013	11.040	1.987
XXIII		1178	240	1015	15.952	3.828
	totale .	4749	820	4046	56.592	11.620
	media .	1187	205	1011	14.148	2.905
XXIV	8 cgr.	1167	160	1013	15.560	2.490
XXV		1152	115	1011	10.650	1.225
XXVI		1156	200	1015	15.253	3.351
XXVII		1151	250	1015	11.638	2.909
	totale .	4626	725	4044	53.101	9.675
	media .	1157	168	1011	13.275	2.419
XXVIII	10 cgr.	1147	200	1015	17.560	3.512
XXIX		1133	150	1013	12.344	1.852
XXX		1120	180	1007	14.952	2.731
XXXI		1113	100	1015	8.825	0.882
	totale .	4513	630	4040	52.681	8.977
	media .	1128	156	1010	13.170	2.244

SERIE II

(determinazione dell'urea, dei cloruri e dei fosfati).

Coniglio N° 3 del peso di gr. 1830.

Parafenilendiammina per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per °/oo	UREA per giorno	NaCl per °/oo	NaCl per giorno	P_2O_5 per °/oo	P_2O_5 per giorno
I	Stato normale	1830	235	1015	15.910	3.739	2.70	0.64	2.60	0.61
II		1821	250	1017	13.352	3.338	1.20	0.30	2.70	0.67
III		1813	180	1023	17.350	3.122	2.55	0.40	2.40	0.43
IV		1804	280	1027	14.736	4.126	2.90	0.81	1.50	0.27
V		1798	275	1030	15.103	4.163	2.95	0.26	2.70	0.75
	totale . .	9066	1220	5112	76.451	18.488	12.30	2.41	11.90	2.73
	media . .	1813	244	1022	15.290	3.699	2.46	0.48	2.38	0.57
VI	20 cgr.	1782	385	1013	13.352	5.140	1.40	0.54	1.20	0.47
VII		1773	360	1012	12.174	4.383	0.80	0.29	1.30	0.47
VIII		1760	465	1013	12.170	4.959	1.35	0.63	1.10	0.51
	totale . .	5315	1210	3038	37.696	14.482	3.55	1.46	3.60	1.45
	media . .	1772	403	1013	12.565	4.827	1.18	0.49	1 20	0.48
IX	20 cgr.	1775	185	1011	13.513	2.450	1.66	0.31	1.80	0.33
X		1747	205	1013	17.631	3.614	1.25	0.26	1 60	0.33
XI		1740	300	1011	14.625	4.387	1 20	0.36	1.20	0 39
	totale . .	5242	690	3035	45.769	10.451	4.10	0.93	4.70	1.09
	media . .	1737	230	1012	15.256	3.484	1.37	0.31	1.57	0.35
XII	20 cgr	1730	200	1014	14.657	2.931	1.70	0.34	1.50	0.30
XIII		1722	260	1013	15.922	4.140	1.25	0.33	1 80	0.47
		1703	85	1015	17.350	1.575	1.80	0.15	2.60	0.22
	totale . .	5155	545	3042	47.929	8.646	4.75	0.82	5.90	0.99
	media . .	1718	182	1014	15.976	2.882	1.58	0.27	1.97	0.33
XIV	20 cgr.	1692	190	1015	17.577	3.339	1.40	0.26	2.00	0.38
XV	..	1659	225	1009	15.914	3.581	1.25	0.28	1.80	0.40
XVI		1628	120	1013	14.829	1.779	1.10	0.18	1.40	0.17
XVII	20 cgr.	1591	90	1014	14.312	1.288	1.10	0.10	1.60	0.14
	totale . .	6580	625	4011	62.632	9.977	4.85	0.82	6.80	1.09
	media . .	1645	156	1013	15.877	2.494	1.21	0.21	1.70	0.27

Coniglio N° 4 del peso di gr. 1625.

Pirogallolo per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA		NaCl		P_2O_5	
					per °/oo	per giorno	per °/oo	per giorno	per °/oo	per giorno
I	Stato normale	1625	250	1013	16.798	4.199	2.00	0.50	2.40	0.55
II		1620	300	1009	14.079	4.224	1.20	0.35	1.50	0.45
III		1592	240	1028	19.211	4.511	1.80	0.43	2.40	0.57
IV		1561	250	1028	16.125	4.031	2.05	0.52	2.10	0.53
V		1530	200	1025	17.250	3.430	2.15	0.43	1.80	0.36
	totale .	7928	1390	5103	83.473	20.395	9.20	2.23	10.20	2.46
	media .	1586	280	1021	16.695	4.079	1.72	0.45	1.20	0.46
VI	25 cgr.	1521	410	1014	15.002	6.151	1.05	0.43	1.20	0.49
VII		1517	260	1022	14.714	3.826	1.05	0.28	1.20	0.31
VIII		1500	475	1012	14.621	6.774	1.20	0.56	1.50	0.71
	totale .	4538	1145	3048	44.337	16.751	3.30	1.27	3.90	1.51
	media .	1513	382	1016	14.779	5.584	1.10	0.42	1.30	0.50
IX	25 cgr.	1483	250	1019	17.190	4.297	1.85	0.47	1.40	0.35
X		1441	260	1014	15.900	4.134	1.35	0.36	1.30	0.33
XI		1320	240	1017	17.193	4.126	1.30	0.31	0.90	0.22
	totale.	4244	750	3050	50.283	12.557	4.53	1.14	3.60	0.90
	media	1415	250	1017	16.761	4.186	1.51	0.38	1.20	0.30
XII	25 cgr.	1289	250	1017	17.200	4.300	1.80	0.45	1.00	0.25
XIII		1270	310	1017	17.186	5.338	1.00	0.31	0.80	0.24
XIV		1233	270	1016	16.155	4.362	1.15	0.30	0.40	0.11
	totale.	3792	830	3050	50.541	14.000	3.95	1.06	2.20	0.60
	media	1264	280	1017	16.847	4.667	1.32	0.135	0.73	0.20
XV	25 cgr.	1212	170	1020	17.303	2.941	0.85	0.14		
XVI		1167	280	1017	18.465	5.160	1.00	0.28		
XVII		1081	145	1019	16.113	2.336	0.90	0.13		
XVIII	25 cgr.	1050	195	1016	17.296	3.373	0.90	0.18		
	totale.	4510	790	4072	69.177	13.810	3.65	0.73		
	media .	1123	198	1018	17.294	3.452	0.91	0.18		

SÉRIE III

(determiuazione dell'urea, dei cloruri, fosfati ed eteri solforici).

Coniglio N° 5 del peso di gr. 1275.

Glicerina per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per °/oo	UREA per giorno	NaCl per °/oo	NaCl per giorno	P_2O_5 per °/oo	P_2O_5 per giorno	H_2SO_4 per °/oo	H_2SO_4 per giorno	ETERI SOLFORICI per °/oo	ETERI SOLFORICI per giorno
I	Stato normale	1275	350	1011	15.650	5.507	1.00	0.350	1.20	0.420	0.712	0.249	0.168	0.062
II		1250	250	1013	18.125	4.531	2.00	0.500	2.10	0.525	1.077	0.270	0.209	0.052
III		1232	355	1014	18.050	6.408	1.40	0.497	1.25	0.444	0.682	0.243	0.161	0.057
IV		1220	240	1011	18.020	4.325	1.25	0.30	1.30	0.312	0.951	0.229	0.154	0.037
V		1194	200	1013	16.650	3.326	1.55	0.310	2.05	0.410	1.015	0.203	0.161	0.032
VI		1175	260	1013	19.180	4.987	1.40	0.364	2.20	0.572	0.962	0.250	0.156	0.040
VII		1141	260	1014	18.000	4.680	1.10	0.286	2.40	0.624	0.824	0.215	0.135	0.035
VIII		1125	225	1008	16.611	3.740	1.20	0.270	0.95	0.213	0.774	0.175	0.122	0.028
	totale	9612	2140	8102	140.266	37.594	10.90	2.877	13.45	3.520	6.997	1.834	1.266	0.343
	media	1202	267	1013	17.533	4.699	1.36	0.300	1.68	0.44	0.874	0.229	0.158	0.043
IX	1 gr.	1092	240	1010	18.022	4.325	1.20	0.288	1.70	0.448	0.680	0 163	0.151	0.036
X		1070	370	1012	16.620	6.149	1.45	0.536	1.80	0.666	0.669	0.247	0.138	0.051
XI	1 gr.	1040	355	1008	13.119	4.657	2.25	0.799	1.15	0 408	0.538	0.191	0.084	0.030
XII		1021	280	1007	15.198	4.255	1.65	0.462	0.90	0.252	0.675	0.189	0.068	0.019
	totale	4223	1245	4037	62.959	19.386	6.55	2.085	5.55	1.714	2.562	0.790	0.441	0.136
	media	1056	311	1009	15.740	4.846	1.64	0.521	1.38	0.428	0.640	0.198	0.110	0.034
XIII	1 gr.	1002	330	1007	15.048	4.967	1.15	0.378	0 90	0.207	0.782	0.258	0.070	0.023
XIV		982	150	1016	16.625	2.494	1.55	0.232	2.10	0.315	0.883	0.133	0.072	0.011
XV	1 gr.	960	105	1014	18.103	1.901	1.60	0.231	1.80	0.189	0.832	0.088	0.069	0.007
XVI		948	150	1014	17.555	2.633	2.25	0.345	1.55	0.232	0.798	0.120	0.067	0.010
	totale	3892	735	4051	67.331	11.994	6.55	1.186	6.35	1.033	3.295	0.599	0.278	0.051
	media	973	184	1013	16.833	2.999	1.64	0.296	1.58	0.258	0.824	0.150	0.069	0.013
XVII	1 gr.	945	240	1018	15.538	3.729	1.60	0.36	1.50	0.36	0.782	0.188	0.065	0.016
XVIII		931	250	1009	14.983	3.746	1.45	0.35	2.10	0.525	0.671	0.168	0.049	0.012
XIX	1 gr.	917	220	1008	15.348	3.377	1.45	0.420	2.00	0.440	0.572	0.126	0.033	0.007
XX		908	220	1008	15.340	3.375	1.95	0.407	1.55	0.341	0.458	0.101	0.025	0.006
	totale	3701	930	4043	61.209	14.227	6.45	1.546	7.15	1.666	2.483	0.583	0.172	0.041
	media	925	232	1011	15.302	3.557	1.61	0.386	1.78	0.414	0.620	0.146	0.043	0.011
XXI	1 gr.	900	300	1007	15.348	4.604	1.10	1.80	1.45	0.435	0.429	0.129	0.016	0.005
XXII		882	310	1007	12.790	3.695	1.00	0.279	1.20	0.372	0.420	0.130	0.016	0.005
XXIII	1 gr.	878	300	1005	10.232	3.070	0.90	0.495	1.20	0.372	0.412	0.124	0.015	0.004
XXIV		869	300	1007	11.511	3.453	1.65	0.48	0.90	0.270	0.380	0.114	0.015	0.004
	totale	3529	1210	4026	49.881	14.822	4.66	3.045	4.75	1.449	1.614	0.497	0.062	0.018
	media	881	302	1006	12.470	3.705	1.16	0.763	1.19	0.362	0.410	0.124	0.0155	0.005

Coniglio N° 6 del peso di gr. 1230.

Parafenilendiammina per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per ‰	UREA per giorno	CLORURO DI SODIO NaCl per ‰	CLORURO DI SODIO NaCl per giorno	FOSFATI P_2O_5 per ‰	FOSFATI P_2O_5 per giorno	H_2SO_4 per ‰	H_2SO_4 per giorno	ETERI SOLFORICI per ‰	ETERI SOLFORICI per giorno
I	stato normale	1230	225	1022	20.664	4.650	2.40	0.54	2.40	0.54	1.11	0.25	0.185	0.042
II		1204	165	1023	18.156	2.996	2.90	0.48	2.40	0.396	1.093	0.18	0.168	0.028
III		1176	210	1021	18.146	3.810	2.75	0.58	2.30	0.483	1 196	0.251	0 149	0.031
IV		1150	205	1015	17.611	3.610	1.70	0.25	1.80	0.369	1.337	0.274	0.116	0.023
V		1123	255	1019	18.320	4.671	1.95	0.50	2.00	0.51	1.012	0.258	0.125	0.029
	totale		1060	5100	92.897	19.736	11.70	2.35	10.90	2.298	5.748	1.213	0.743	0.153
	media		212	1020	18.579	3.948	2.34	0.47	2.18	0.46	1.150	0.243	0.149	0.031
VI	20 cgr.	1099	245	1012	15.648	3.834	1.80	0.44	2.70	0.661	0.597	0.146	0.085	0.020
VII		1102	340	1010	16.552	5.628	1.40	0.47	1.60	0.444	0.516	0.175	0.083	0.027
VIII	20 cgr.	1091	350	1009	16.427	5.749	1.40	0.49	1.50	0.525	0.471	0.165	0.082	0.027
		1085	315	1010	15.743	4.959	1.30	0.41	1.40	0.441	0.410	0.129	0.060	0.018
	totale		1250	4041	64.370	20.170	5.90	1.81	7.20	2.071	1.994	0.615	0.310	0.092
	media		312	1010	16.092	5.035	1.48	0.45	1.80	0.518	0.499	0.154	0.078	0.023
IX	20 cgr.	1080	350	1008	14.234	4.982	1.25	0.44	1.50	0.425	0.462	0.161	0.054	0.019
X		1073	200	1012	15.348	3.070	1.50	0.30	1.70	0.34	0.463	0.093	0.055	0.011
XI	20 cgr.	1067	200	1013	12.715	2.543	1.60	0.32	1.50	0.30	0.464	0.093	0.053	0.010
XII		1050	180	1012	16.152	2.907	1.50	0.27	1.40	0.252	0.422	0.076	0.050	0.009
	totale		930	4045	58.449	13.502	5.85	1.33	6 10	1.317	1.811	0.423	0.212	0.049
	media		232	1011	14 612	3.375	1.46	0.33	1.52	0.329	0.453	0.105	0.053	0.012

Coniglio N° 7 del peso di gr. 1800.

Cloridrato di fenilidrazina per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA		NaCl		H_2SO_4		ETERI SOLFORICI	
					per ‰	per giorno	per ‰	per giorno	per ‰	per giorno	per ‰	per giorno
I	Stato normale	1300	275	1009	15.570	4.282	2.90	0.797	0,708	0.102	0,087	0.025
II		1325	245	1008	14.785	3.623	2 80	0.686	0.892	0.218	0.100	0.025
III		1336	245	1007	15.464	3.789	2.00	0.490	0.706	0.159	0.079	0.019
IV		1350	265	1012	15.888	4.214	2.00	0.530	0.918	0.243	0.084	0.023
	totale	5311	1030	4036	61.707	15.908	9.70	2.503	3.224	0.722	0.350	0.092
	media	1328	258	1009	15.427	3.977	2.42	0.626	0.806	0.181	0.088	0.023
V	2 cgr.	1237	190	1011	16.056	3.051	2.20	0.418	0.917	0.174	0.092	0.017
VI		1180	305	1005	17.841	5.441	3.10	0.945	0.812	0.247	0.084	0.026
VII	2 cgr.	1077	325	1007	16.743	5.441	1.90	0.618	0.915	0.311	0.069	0.022
VIII		950	340	1013	16.533	5.621	2.40	0.816	0.936	0.318	0.062	0.020
	totale	4444	1160	4036	67.173	19.554	9.60	2.797	3.580	1.050	0.307	0.085
	media	1111	290	1009	16.793	4.888	2.40	0.699	0.895	0.262	0.077	0.021
IX	4 cgr.	849	240	1017	18.022	4.325	1.60	0.384	0.993	0.238	0.054	0.013
X		753	200	1015	17.840	3.568	1.90	0.380	0.712	0.142	0.049	0.009
XI	4 cgr.	711	140	1016	17.918	2.508	2.00	0.280	0.693	0.097	0.044	0.006
XII		698	105	1018	18.982	1.993	1.80	0.190	0.315	0.033	0.038	0.004
	totale	3311	685	4046	72.762	12.304	7.30	1.234	2.713	0.510	0.185	0 032
	media	828	171	1012	18.191	3.098	1.82	0.308	0.678	0.128	0.046	0.008

Coniglio N° 8 del peso di gr. 2150.

Pirogallolo per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per ‰	UREA per giorno	NaCl per ‰	NaCl per giorno	H_2SO_4 per ‰	H_2SO_4 per giorno	ETERI SOLFORICI per ‰	ETERI SOLFORICI per giorno
I	Stato normale	2150	400	1008	15.374	6.150	1.25	0.500	0.774	0.309	0.147	0.059
II		2100	350	1012	16.653	5.828	1.25	0.438	0.898	0.314	0.168	0.059
III		2050	320	1013	18.022	5.767	1.00	0.320	1.026	0.328	0.151	0.048
IV		2000	220	1008	16.315	3.580	0.70	0.154	1.156	0.254	0.135	0.030
	totale	8300	1290	4041	66.364	21.334	4.20	1.412	3.854	1.205	0.601	0.196
	media	2075	322	1010	16.591	5.333	1.05	1.353	0.963	0.301	0.150	0.049
V	20 cgr.	1982	360	1014	16.888	6.080	1.30	0.468	0.908	0.327	0.122	0.044
VI		1960	435	1013	16.918	7.359	1.25	0.544	0.804	0.350	0.118	0.051
VII	20 cgr	1821	320	1009	15.604	4.993	1.00	0.320	0.917	0.293	0.130	0.042
VIII		1700	335	1010	17.382	5.823	1.50	0.502	0.920	0.307	0.118	0.040
	totale	7463	1450	4046	66.792	24.255	5.05	1.834	3.549	1.277	0.488	0.177
	media	1866	362	1012	16.698	6.064	1.26	0.458	0.887	0.319	0.122	0.044
IX	25 cgr.	1651	255	1013	19.301	4.922	1.00	0.260	0.883	0.224	0.135	0.034
X		1630	255	1017	19.226	4.903	1.90	0.485	1.051	0.268	0.151	0.038
XI	25 cgr.	1602	360	1023	23.198	8.351	2.20	0.842	0.915	0.329	0.118	0.042
XII		1590	200	1014	16.518	3.304	2.10	0.420	0.718	0.144	0.185	0.037
	totale	6473	1070	4067	78.243	21.480	7.20	2.007	3.567	0.965	0.589	0.151
	media	1618	268	1017	19.561	5.370	1.80	0.502	0.892	0.241	0.147	0.038
XIII	25 cgr.	1573	270	1014	16.514	4.459	2.10	0.567	0.716	0.193	0.134	0.036
XIV		1527	45	1025	19.150	0.862	2.20	0.099	0.720	0.032	0.110	0.005
XV	25 cgr.	1489	40	1025	20.580	0.823	2.10	0.084	0.688	0.028	0.110	0.004
	totale	4609	355	3064	56.244	6.144	6.40	0.750	2.134	0.253	0.354	0.045
	media	1152	118	1021	18.748	2.048	2.13	0.250	0.711	0.084	0.118	0.015

In queste tre serie di osservazioni, ed in tutti i conigli, le determinazioni furono fatte per tutta la durata della vita dell'animale. È superfluo avvertire che ad essi era somministrata giornalmente la stessa razione alimentare, e questa, sino quasi agli ultimi giorni di vita, era consumata sempre nella stessa quantità o presso a poco.

I dati esposti nelle precedenti tabelle ci dimostrano :

I. Che l'urea, negli avvelenamenti per sostanze emolitiche in un primo tempo é eliminata in una quantità leggermente superiore alla normale, come risulta dalla seguente tabella delle quantità d'urea giornaliere, dopo il primo periodo di avvelenamento, in confronto alle medie normali.

		Normale	Avvel.
Coniglio	I	4.579	5.719
»	II	5.326	5.700
»	III	3.699	4.827
»	IV	4.079	5.584
»	V	4.699	4.846
»	VI	3.948	5.035
»	VII	3.977	4.888
»	VIII	5.333	6.064

In seguito l'urea diminuisce di circa 1/3 della quantità eliminata prima dell'avvelenamento.

II. L'eliminazione dei cloruri, dei fosfati e dei solfati decresce sin dai primi giorni e successivamente si ha un vero parallelismo tra la diminuzione di questi sali e quella della urea.

III. L'eliminazione degli eteri solforici, sin dapprincipio e in tutti i casi, è costantemente inferiore alla media normale.

Questi risultati (al pari di quelli ottenuti sulla funzione glicogenetica) ci dicono che con il progredire delle alterazioni del fegato, effetto della emolisi (Ravenna e Gentili), vengono meno le sue funzioni, e cioè, altre alla glicogenetica anche la ureogenetica e l'antitossica.

L'aumento verificatosi nella eliminazione dell'urea, che si nota in un primo tempo, verosimilmente è dovuto al consumo dell'emoglobina, che a causa del disfacimento dei globuli rossi, resta disciolta nel plasma, quando ancora la cellula epatica conserva o quasi la sua integritá funzionale.

Aus dem « Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie » der Universität Gent. Direktor : Prof. J. F. Heymans.

39. Experimentelle Lysolvergiftung

von

Dr. med. MARTIN KOCHMANN,
I. Assistenten am Institut.

Die ausserordentliche Häufigkeit der Lysolvergiftung in Deutschland und besonders in Berlin während des letzten Jahres legte mir den Gedanken nahe, diese Vergiftung im Tierversuch etwas eingehender zu untersuchen, obwohl schon eine grössere Reihe kasuistischer Mitteilungen über Intoxikationen am Menschen vorhanden und auch eine Reihe experimenteller Arbeiten über diesen Gegenstand veröffentlicht worden sind. Im Folgenden sollen die Ergebnisse meiner Untersuchungen mitgeteilt werden, nachdem ein kurzer Ausblick auf die Literatur gehalten worden ist.

Bis zum Jahre 1903 hat P. Kayser (1) die Fälle von Lysolvergiftung kritisch zusammengestellt, soweit sie in der Fachliteratur veröffentlicht worden sind. Er hat im Ganzen 36 Vergiftungen gesammelt, von denen 10 durch äussere Anwendung des Lysols, 26 durch inneren Gebrauch dieses Desinfiziens zustande kamen. Die Dosen waren naturgemäss ausserordentlich verschieden, sie schwankten bei innerer Vergiftung zwischen 2 gr. und 100 gr. Die Gelegenheitsursache der Vergiftung war 7 mal Selbstmord, 16 mal Verwechslung mit einem anderen Arzneimittel und 1 mal Mord [Haberda (2)]. Von den 26 durch Lysol vergifteten Personen, Kindern und Erwachsenen, starben 13, die anderen 50 % genasen vollkommen, doch nahm die Heilung in einem Falle bis zu fünf Wochen in Anspruch. Bei den 10 durch äussere Anwendung des Mittels zu stande gekommenen Vergiftungen endigten drei davon tötlich,

darunter eine Wöchnerin, bei welcher unmittelbar nach der Geburt eine Uterusspülung mit 1500 c.c. 1 °/₀ Lysollösung gemacht worden war. [CRÄMER (3)] Die beobachteten Symptome waren lokaler und resorptiver Natur. Die lokalen Wirkungen bestanden in Anätzungen der mit dem Gifte in Berührung gekommenen Gewebe. Auch die einige Male beobachtete Enteritis ist nach KAYSER auf direkte lokale Wirkung zurückzuführen. Anatomisch waren Rötung, Schwellung, Schorfbildung, Mazeration, Exulzeration, Nekrotisierung des verätzten Gewebes und Abstossung desselben zu konstatieren. Die Quellung und Lockerung der Gewebe führt LINCK (4) auf den Seifengehalt des Lysols zurück.

Die resorptiven Symptome waren bei den beobachteten Vergiftungen: Somnolenz, Koma, Erbrechen, das von KAYSER wohl zu Unrecht auf zentrale Wirkung des Lysols zurückgeführt wird, klonische Krämpfe, Reflexunterempfindlichkeit und Lähmung der Reflexerregbarkeit, rauschähnliche Delirien, später Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. BURGL (5) gibt als charakteristisch für die Lysolvergiftung Trismus an. Immer waren auch pathologische Erscheinungen von seiten der Atmung und der Zirkulation zu konstatieren. Bei der Ausscheidung durch die Nieren führte das Lysol in vielen Fällen, aber nicht immer, zu Reizungen des Nierengewebes, was sich in Eiweissharnen und der Anwesenheit von Zylindern im Urin ausdrückte.

Nach der Arbeit von KAYSER sind dann noch eine ganze Reihe von Lysolvergiftungen berichtet worden. Die folgenden Fälle habe ich in der mir zugänglichen medizinischen Literatur noch finden können. HAMMER (6), der nach Uterusspülung mit drei Litern einer 1 °/₀-Lysollösung einen Todesfall zu verzeichnen hatte; LIEPELT (7) vier Fälle innerer Vergiftung, SCHWARZ (8) 1 Fall, GRÜNEBAUM (9) eine tötlich verlaufene Vergiftung, THOMSON (10), welcher nach einer Lysolspülung ein allgemeines Exanthem sah, FRIES (11), bei dessen Fall die Nierenreizung besonders hohe Grade erreichte, und schliesslich LANGE (12) mit drei Fällen. Das sind im Ganzen 48 Vergiftungen, (zusammen mit den schon von KAYSER zusammengestellten) von welchen 18 einen tödlichen Ausgang zur Folge hatten. In bezug auf die Symptomatologie der letzten 12 in den Jahren 1903/1904 veröffentlichten Fällen bietet vor allem der von FRIES publizierte ein besonderes Interesse dar, da bei demselben die Nierenaffektion (hämorrhagische Nephritis) und die Urämie im Vordergrund des Krankheitsbildes standen.

Diese 48 Vergiftungen, welche in der medizinischen Fachliteratur niedergelegt sind, bilden aber sicher nur einen kleinen Teil der vor-

gekommenen Intoxikationen, deren Zahl im Jahre 1904/05 in Berlin mehr als 100 betragen haben mag.

Von experimentellen Arbeiten über Lysol, soweit sie sich mit diesem Desinfiziens vom toxikologischen Standpunkt aus befassen, seien die Arbeiten von MAASS (13), NAGELSCHMIDT (14), DAHMEN (15), LINCK (4) und HAMMER (6) genannt Die Resultate der Versuche von MAASS halten, wie SCHÜRMAYER (16) gezeigt hat, einer Kritik nicht Stand und finden sich im Widerspruch mit allen anderen Autoren. Zumeist handelt es sich bei bei diesen um Toxizitätsbestimmungen, die übrigens keineswegs übereinstimmende Ergebnisse hatten. Ich werde bei Besprechung meiner eignen Versuche auf die schon vorhandenen Angaben der experimentellen Arbeiten zurückkommen müssen.

Zahlreicher sind die Mitteilungen über die Wirkung der Kresole, welche ja im Lysol zu 50 % vorhanden sind und wohl im Wesentlichen seine desinfektorische Wirkung bedingen. Aus der Zahl dieser Arbeiten mögen hier nur die Untersuchungen MEILI's (17) und TOLLENS' (18) genannt werden. Beide Autoren beschäftigen sich mit Toxizitätsbestimmungen der reinen isomeren Kresole im Vergleich mit der Giftigkeit des Phenols. Sie kommen zu dem übereinstimmenden Resultat, dass beim Warmblüter « das para-Cresol entschieden giftiger, als Carbolsäure, ortho-Cresol mindestens ebenso giftig und nur meta-Cresol weniger giftig sei, als die Carbolsäure. Nur für den Frosch sind die Cresole weniger giftig als die Carbolsäure ». (TOLLENS). Die Giftigkeit eines Gemisches hängt nach diesem Autor, bei welchem sich übrigens zahlreiche Literaturangaben finden, von dem Gehalt desselben an ortho-, meta- und para-Kresol ab. Unter den Vergiftungserscheinungen, welche TOLLENS bei seinen Tieren konstatieren konnte, stehen die Krämpfe, Tremor, Schädigung der Atmung obenan.

Ich begnüge mich mit diesem Hinweis auf die beiden genannten Arbeiten über Kresol, welche in mancher Beziehung zum Verständnis der Lysolwirkung wichtig sind, und gehe zur Beschreibung meiner eignen Versuche über, für welche das in Originalpackungen im Handel befindliche Lysol der Firma Schülke und Mayr(1) in Hamburg ausschliesslich zur Anwendung kam. Die Eigenschaften und chemische Zusammensetzung desselben sind allgemein bekannt, sodass sich eine Beschreibung des Präparates an dieser Stelle erübrigt.

(1) Ich möchte nicht verfehlen, an dieser Stelle der genannten Firma meinen Dank für Ueberlassung eines grossen Teiles der Literatur über Lysol und Lysolvergiftung auszusprechen.



Versuche am Frosch (Rana temporaria).

Auf kleine Dosen, 0,03—0,1 mgr. in 1 ‰-Lösung pro gr. Frosch in den Kehllymphsack injiziert, sieht man zunächst unbeholfene Bewegungen des Tieres auftreten. Es führt häufige und unruhige Spontanbewegungen aus, welche oft den Eindruck des Unzweckmässigen machen. Nach einigen Minuten schon kann es vorkommen, dass das Tier beim Springen manchmal auf den Rücken fällt, um sich aber gleich wieder in Bauchlage umzulegen. Allmählich wird das Tier ruhiger und bleibt still sitzen, aber nicht wie ein normaler Frosch, aufrecht auf die Extremitäten gestützt, sondern wie ein ermattetes Tier. Bald wird nun die Rückenlage ertragen, und nahezu gleichzeitig tritt eine geringe Reflexirradiation verbunden mit erhöhter Reflexerregbarkeit auf. Auch einzelne krampfartige Zuckungen können sich zeigen, besonders in den hinteren Extremitäten. Allmählich und in umgekehrter Reihenfolge verschwinden die krankhaften Symptome wieder, und es tritt spätestens nach 12 Stunden wieder vollkommene Restitutio ad integrum ein.

Auf grössere Dosen, von 0,1 mgr. pro gr. Tier an, nimmt man dieselben Erscheinungen wahr, nur treten dieselben viel schneller auf; die Reflexirradiation und die Uebererregbarkeit der Reflexe erreicht auch höhere Grade. Ebenso treten die klonischen Zuckungen mehr in den Vordergrund. Dieselben sind schliesslich dauernd vorhanden und verstärken sich auf sensible und andere Reize. Daneben sieht man an der freigelegten Muskulatur der Hinterbeine flimmernde Muskelzuckungen, welche nach Durchschneidung des N. ischiadicus kaum noch sichtbar sind. Die Reflexüberregbarkeit und die Irradiation kann so hohe Grade erreichen, dass auf leise Berührung des Kopfes des Tieres die beiden Hinterextremitäten heftig ausgestreckt werden und eine kurze Zeitspanne tonisch in dieser Stellung verharren, leise an Streckkrämpfe erinnernd. Die Hautsekretion ist deutlich vermehrt. Die Reflexerregbarkeit nimmt jetzt allmälich ab, das ausgestreckte Bein wird nicht mehr angezogen, und die klonischen Krämpfe hören schliesslich ganz auf. Auf ganz starke mechanische Reize kann man noch allerdings sehr schwache Reflexe wahrnehmen, welche immer deutlich irradiiert sind. Die Atembewegungen sind nicht mehr sichtbar, und das Tier liegt bald ohne jede Bewegung vollkommen paralysiert da. Die Lähmung ist eine zentrale, denn es ist einerseits möglich, durch faradische Reizung vom Muskel und peripheren Nerven aus normale Zuckungen anzulösen, andererseits ist ein Unterschied zwischen den beiden Extremitäten eines vergifteten Tieres auch dann nicht zu konstatieren, wenn das eine Hinterbein durch Unterbindung aus der Zirkulation

ausgeschaltet und so vor der direkten Einwirkung des Giftes geschützt ist. Von einer leichteren Erschöpfbarkeit der Muskeln oder peripheren Nerven ist nichts zu merken. Wenn MAASS (l. c.) eine Schädigung dieser Elemente in seinen Froschversuchen hat eintreten sehen, so lag das daran, dass er die Erregbarkeit an dem Beine prüfte, in dessen Lymphsack er das Lysol injiziert hatte. Auf diese Weise waren die peripheren Elemente durch die lokale Einwirkung des Lysols alteriert worden.

Ziemlich gleichzeitig mit dem Eintritt der zentralen Lähmung steht auch das Herz still, und zwar in diastolischer Stellung, doch führt die Herzmuskulatur auf taktile Reize noch Zuckungen aus, sodass man annehmen muss, dass nur der exzitomotorische Apparat des Herzens, aber nicht die Muskulatur durch das Lysol gelähmt wird. Am fenestrierten Frosch sieht man eine allmähliche Verlangsamung der Herzschläge eintreten, die bald auch unregelmässig werden. Es ist jedoch nicht selten, dass nach einer Periode grösster Verlangsamung die Herzbewegungen wieder schneller werden, wobei allerdings die Schlagfolge immer unregelmässiger wird. Schliesslich tritt erneute Verlangsamung ein, und das Herz bleibt, wie schon gesagt, in Diastole stehen.

TOLLENS (l. c.) gibt in seiner Arbeit an, dass bei den Gemischen der drei isomeren Kresole die Charakteristika der einzelnen verloren gingen; man könne weder den Intentionstremor und das Muskelzittern des ortho-Kresols, noch die tetanusartigen Krämpfe des para-Kresols am Frosche bemerken. Für das Lysol konnte ich diese Angabe TOLLENS' nicht bestätigen; wenn auch nicht ganz scharf ausgeprägt, so waren diese Symptome dennoch leise angedeutet wahrzunehmen.

Auf ganz hohe Dosen von Lysol tritt eine sehr schnelle allgemeine zentrale Lähmung ein, ohne dass derselben eine Steigerung der Reflexe und Irradiation vorausgegangen wäre. Auf eine Gabe von 3,3 mgr. Lysol pro gr. Frosch tritt schon nach 21 Minuten diastolischer Herzstillstand ein.

Die Hauptsymptome der Lysolvergiftung am Frosch wären also demnach : unkoordinierte Bewegungen, Reflexüberregbarkeit und Irradiation der Reflexe, Muskelflimmern, klonische Krämpfe, welche auf reflektorische Reizung wohl eine Verstärkung erfahren, aber durch sie allein nicht ausgelöst werden, Sistieren der Atmung, zentrale Lähmung und diastolischer Herzstillstand.

An dieser Stelle möge die Uebersichtstabelle über die Toxizität des Lysols, wie ich sie gefunden habe, eingeschaltet sein. Die tödlichen Dosen sind, auf Kresole berechnet, kleiner als die, welche TOLLENS in seiner Arbeit wiedergibt. Dieser Autor fand als minimal tödliche Dosis

für den Frosch vom Liquor cresoli saponatus 0,15 gr. pro kgr. Tier,
p.-Kresol 0,15 gr.
o -Kresol 0,2 gr.
m.-Kresol 0,25 gr., während ich schon auf 0,1 gr. Lysol pro kgr. Frosch, also 0,05 gr. Kresol, den Tod eintreten sah, mithin bereits bei einer 3 mal kleineren Gabe im Vergleich zum Liquor cresoli saponatus von TOLLENS.

Diese Unterschiede lassen sich vielleicht allein dadurch erklären, dass ich zu meinen Versuchen Frösche anwenden musste, welche sich schon seit längerer Zeit in unserem Institut in Gefangenschaft befanden.

TABELLE I.

MENGE DES LYSOLS in mgr. pro gr.	BEMERKUNGEN		
0,03	Erholung		
0,046	desgl.		
0,05	desgl.		
0,08	desgl.		
0,1	Herzstillstand	nach	4 h. 18′
0,12	»	»	39′
0,13	»	»	5 h. 01′
0,18	»	»	1 h. 24′
0,20	»	»	1 h. 18′
0,80	»	»	?
1,60	»	»	43′
2,0	»	»	39′

Im Wesentlichen dieselben toxischen Erscheinungen, welche am Frosch beobachtet werden konnten, lassen sich auch beim Warmblüter nach Vergiftung mit Lysol wahrnehmen. Natürlich sind die Symptome beim Kaninchen und Hund, an denen ich meine Versuche anstellte, in mancher Beziehung modifiziert.

Versuche am Warmblüter.

Zunächst wurde die *lokale Wirkung* des Lysols untersucht. Zu diesem Zweck instillierte ich einem Kaninchen in den Augenbindehautsack 5 Tropfen einer *1 %-Lösung*. Es trat Rötung und geringe Schwellung der Konjunktivalschleimhaut ein. Der Kornealreflex war deutlich abgeschwächt, während der Konjunktivalreflex, mit dem normalen Auge verglichen, lebhafter war. Die Hornhaut war nicht sichtbar getrübt. Am nächsten Tage war die Rötung und Schwellung der Konjunktivalschleimhaut verschwunden, der Kornealreflex wieder vollkommen normal auslösbar.

5 Tropfen einer *10 %-Lösung* rufen sofortige Rötung und Schwellung

der Augenbindehaut hervor, die Kornea ist leicht getrübt, der Reflex derselben vollständig erloschen, während der Konjunktivalreflex lebhafter als normal ist. Auch die Umgebung des Auges ist gerötet und geschwollen. Die Spannung des Auges ist grösser und der Pupillarreflex auf Lichteinfall nicht auslösbar. Die Pupille ist, wie immer bei intraokulärer Drucksteigerung, klein, beinahe nur noch stecknadelkopfgross. Am nächsten Tage sind die Augenlider durch dicke Eitermassen verklebt, welche sich aber leicht mit einem feuchten Wattebausch wegwischen lassen. Die Konjunktiva ist wohl noch gerötet, aber nicht mehr geschwollen, die Kornea noch leicht getrübt, ihr Reflex ist noch nicht auslösbar, und die obersten Schichten stossen sich ab. Nach ungefähr 36 Stunden ist das Auge scheinbar wieder normal,

Im Gegensatz hierzu sind die Veränderungen des Auges nach Instillation von 5 Tropfen *reinen* Lysols dauernde. Die Kornea ist weisslich verätzt, die Konjunktiva befindet sich in einem Zustande heftiger Entzündung. Zwei Tage nachher quellen dicke Eitermassen unter dem Augenlide hervor, der Bulbus ist erweicht, wenn auch die einzelnen Teile, Sklera, Kornea, noch deutlich unterscheidbar sind.

Um über die lokale Wirkung auf menschliche Schleimhaut und Epidermis ein Urteil zu gewinnen, brachte ich unverdünntes Lysol auf die Haut des Fingerballens, die zartere Haut des Unterarms und die Zungenschleimhaut. An der Epidermis des Fingers liess sich selbst nach minutenlangem Kontakt nichts Besonderes wahrnehmen, die Sensibilität scheint um ein weniges herabgemindert zu sein. Dagegen empfindet man an der Haut des Unterarms schon nach 1 Minute Brennen, bald darauf tritt auch eine geringe Rötung der benetzten Stelle auf, die Sensibilität derselben ist deutlich vermindert, aber nicht vollkommen aufgehoben. Nach vorsichtiger Benetzung der Zungenschleimhaut mit unverdünntem Lysol tritt sofort schmerzhaftes Brennen ein, eine geringe Rötung ist deutlich wahrzunehmen, eine Schwellung ist aber nicht bemerkbar. Im Mittelpunkt der geröteten Stelle ist die Schleimhaut etwas weisslich verfärbt, und hier stossen sich auch bald die obersten Schichten des Epithels ab. Bei der Händedesinfektion mit 1 % und 2 % Lysollösung bemerkt man, wenn auch in bedeutend geringerem Grade als bei Phenol, ein gewisses, verhältnismässig rasch vorübergehendes Gefühl der Taubheit, jedenfalls aber keine vollkommene Aufhebung der Sensibilität, welche die Anwendung des Karbols so unangenehm macht, ein Umstand, welcher einen grossen, allgemein bekannten Vorteil des Lysols darstellt.

Beim Kaninchen und Hunde sieht man nach Einverleibung von



reinem oder zur Hälfte mit Wasser verdünntem Lysol in den Magen sehr schwere lokale Schädigungen auftreten. Es handelt sich um eine starke Rötung und Schwellung der Magenschleimhaut, die an manchen Stellen in kleinen Fetzen abgehoben sein kann. Zum Teil ist dieselbe auch weisslich verfärbt. An der grossen Kurvatur, sehr oft schon von aussen sichtbar, finden sich Blutextravasate von teilweise recht beträchtlicher Grösse; das Blut ist zum Teil rotbraun, an manchen Stellen schwärzlich verfärbt. Besonders gegenüber der Kardia, wo das Lysol naturgemäss zunächst und in hoher Konzentration eingewirkt hat, findet sich gewöhnlich ein grösserer Schleimhautdefekt mit geschwellten Rändern, umgeben von grösseren und kleineren Blutaustritten. In der Tiefe des Schleimhautdefektes liegt die gleichfalls angeätzte Muskularis zu Tage. Besonders auffallend ist ausserdem noch die pralle Füllung der Gefässe des Magens. Wenn beim Zurückziehen der Schlundsonde, durch welche den Versuchstieren das Lysol eingegeben wurde, auch die Oesophagusschleimhaut mit dem Gifte in Berührung gekommen war, so sind auch an dieser ähnliche Gewebsläsionen zu bemerken. In einem Falle war an der Oesophagusschleimhaut ausser der gewöhnlich zu beobachtenden weisslichen Verfärbung und stellenweisen Rötung und Schwellung eine ausgedehntere nekrotische Abstossung der Schleimhaut zu konstatieren, sodass die darunter liegende Muskularis blossgelegt war und ebenfalls durch das Lysol angeätzt erschien. Die nekrotischen Schleimhautteile waren nur noch wenig, hier und da adhärent und liessen sich ohne Mühe entfernen.

Alle die an Mensch und Tieren beobachteten Erscheinungen decken sich mit den Tatsachen, welche bisher bei Vergiftungen am Menschen konstatiert werden konnten. Man braucht nur einen Blick auf die von KAYSER (l. c.) und BURGL (l. c.) veröffentlichen Uebersichtstabellen der stattgehabten Vergiftungen zu werfen. Es ist ganz natürlich, dass der zartere Organismus des Kaninchens gegenüber ätzenden Substanzen grössere Läsionen erkennen lässt als der des Menschen. Doch sieht man auch bei diesem, dass Kinder besonders empfindlich sind. In den Sektionsprotokollen stehen hier die Verätzungen der Mundschleimhaut, der Speiseröhre, der Lippen, des Magens, aber auch der äusseren Haut an hervorragender Stelle. Ferner sieht man, dass dem Lysol, also den Kresolen, lokal anästhesierende Eigenschaften zukommen, ebenso wie dem Phenol, und dass diese Wirkung auf die peripheren Nervenendigungen sehr schnell zu stande kommt, was nach den Anschauungen FILEHNES (19) leicht verständlich erscheint, da sich die Kresole ja leicht in Fett lösen und deshalb die Epidermis ohne Mühe durchdringen können.

Die im Folgenden zu beschreibendeu Versuche wurden in der Absicht unternommen die *resorptiven* Wirkungen des Lysols kennen zu lernen. Sie wurden zumeist an Kaninchen, in wenigen Fällen auch an Hunden angestellt. Ein Unterschied in der Art der Wirkung des Lysols bei beiden Tierarten konnte nicht konstatiert werden. Die Vergiftungserscheinungen sind den beim Frosch beobachteten, wie schon oben hervorgehoben wurde, ausserordentlich ähnlich. Es handelt sich auch hier vorzugsweise um eine schädliche Beeinflussung nervöser Zentren Je nach dem die Vergiftung per os, intravenös oder subkutan vorgenommen wurde, zeigten sich gewisse Unterschiede in der Wirkungsweise. Im allgemeinen aber kann folgendes Verhalten der Versuchstiere nach Einverleibung des Lysols beobachtet werden.

Einige Zeit nach Darreichung einer toxischen Dosis wird das Tier unruhig und läuft im Zimmer umher; bald aber bleibt still in einer Ecke sitzen, legt die Löffel an den Leib und kauert sich zusammen. Nunmehr fällt es besonders auf, dass das Tier schon auf geringe Reize eine grosse Schreckhaftigkeit zeigt. Bald gibt es seine bisherige Haltung auf, indem es die Pfoten von sich streckt und sich auf den Bauch legt. Zwingt man es jetzt sich zu bewegen, so macht sich eine grosse Unsicherheit und teilweise Unzweckmässigkeit der Abwehrbewegungen bemerkbar, sodass man den Eindruck gewinnt, es handele sich zunächst vorzugsweise um eine Koordinationsstörung. Die Pupillen sind eng, reagieren aber noch gut auf Lichteinfall. Immer ist eine starke Speichelsekretion bei den Versuchstieren zu konstatieren. Nunmehr fängt das Tier zu zittern an, woran sich besonders die Muskulatur des Nackens beteiligt. Die Zitterbewegungen werden immer stärker, und schliesslich fällt das Kaninchen oder der Hund auf die Seite und zeigt bald ausgesprochene klonische Krämpfe, welche besonders in den Beinen auftreten und häufig den Eindruck von Laufkrämpfen machen. Neben diesen klonischen Krämpfen, die bald in regelmässigen Intervallen, bald auch ganz unregelmässig, jetzt diese, kurz darauf eine andere Extremität befallen, kann man fast immer einen feinschlägigen Tremor der gesamten Muskulatur beobachten, der aber in den Streckmuskeln des Rückens offenbar am stärksten ausgeprägt ist. Neben diesen klonischen Krampferscheinungen sind auch Andeutungen tonischer Krämpfe zu konstatieren. So sind zum Beispiel die Zehen der Hinterbeine gespreizt, und auch Trismus ist oftmals zu bemerken. An der übrigen Muskulatur ist sonst ein Nachlassen des normalen Muskeltonus sichtbar. Das zeigt sich besonders, wenn man das Tier aufhebt. Das Lysol, oder vielmehr die Kresole, teilen diese

Wirkung mit vielen anderen Abkömmlingen des Benzols, wie CHASSEVANT und GARNIER (20) erst jüngsthin zeigen konnten.

Auf Reize aller Art, sensible und sensorielle, nehmen die klonischen Krämpfe und wohl auch die Zitterbewegungen an Intensität bedeutend zu, sie bestehen aber mit Sicherheit auch dann, wenn Reizwirkungen vollständig ferngehalten werden. Daraus ergibt sich, dass die Krämpfe keineswegs rein reflektorisch bedingt sind, wie MÜLLER (21) behauptete. Es ist übrigens nicht ersichtlich, warum HAMMER (l. c.) dieselben Krämpfe, welche auch bei der Lysolvergiftung des Menschen beobachtet werden können, nur dann als vom Zentralnervensystem ausgehend auffasst, sobald das Lysol innerlich genommen wurde; dagegen dieselben Krämpfe als reine Reflexwirkung bezeichnet, bedingt durch den Reiz, welchen das Lysol an Ort und Stelle auf die sensiblen Nervenendigungen der Haut ausübt, wenn das Gift perkutan appliziert wurde. Es handelt sich hier ebenso wie bei innerlicher Vergiftung um eine resorptive und nicht um eine lokal-reflektorische Beeinflussung des Nervensystems. Die Eigenwärme der Tiere sinkt selbst während der Krämpfe ganz bedeutend. Der Kornealreflex ist nicht mehr auslösbar und die Pupillen reagieren nicht mehr auf Lichteinfall. Die Atmung, die auch schon vor Beginn der Krämpfe beschleunigt war, bleibt es auch während der Krämpfe. Selbst jetzt noch in diesem Stadium der Vergiftung ist eine Erholung der Versuchstiere möglich, indem die Krämpfe allmählich schwächer werden, die Atmung ruhiger und wieder tiefer wird, und vor allem, indem der Kornealreflex wiederkehrt. Die Tiere setzen sich alsdann bald wieder auf und zeigen schon nach kurzer Zeit äusserlich kein Zeichen der überstandenen Vergiftung.

Ist die Dosis aber tödlich gewesen, so werden zwar auch die Krämpfe wieder schwächer, aber die Atmung bleibt beschleunigt, wird immer oberflächlicher und der Korneal- und Pupillarreflex bleiben endgültig erloschen. Die Pupillen sind dilatiert, und Zunge und Mundschleimhaut sind stark zyanotisch verfärbt. Schliesslich hören die Atembewegungen gänzlich auf, und das Tier stirbt im tiefen Koma. Das Herz schlägt noch einige Minuten nach dem definitiven Stillstand der Respiration fort.

Je nach Art der Einverleibung des Lysols weicht das Vergiftungsbild mehr oder weniger von der gegebenen Schilderung ab. So konnte z. B. fast regelmässig ein anderer Anfang der Intoxikation bei Darreichung des Lysols per os beobachtet werden. Die Tiere zeigen zunächst während der ersten zwei Minuten nichts Besonderes in ihrem Verhalten, plötzlich aber stürzen sie unter lautem Schreien zusammen und zeigen, auf der Seite

liegend, die heftigsten klonischen Krämpfe. Der weitere Verlauf ist dann der gewöhnliche.

Erhalten die Tiere das Gift subkutan oder intramuskulär, so zeigt das Versuchstier das gewöhnliche Krankheitsbild, erholt sich aber wieder und läuft munter im Zimmer umher. Plötzlich aber fällt es auf die Seite, windet sich in Krämpfen heftigster Art, um bald darauf zu verenden. Die Erklärung für die vorübergehende Besserung kann darin gefunden werden, dass zunächst nur ein kleiner Teil des Lysols resorbiert wurde, der Rest aber wie ein Depot liegen blieb. Der zunächst resorbierte Anteil führt zunerst nur zu einer leichten Vergiftung, die von dem Tiere schnell überstanden wird. Durch Muskelbewegungen, welche während der scheinbaren Erholung beim Umherlaufen stattfinden, wird eine Art von Massage auf das noch nicht resorbierte Lysol ausgeübt, welches nunmehr schnell der Resorption anheimfällt und den Tod des Tieres herbeiführt. Es würde sich also um ähnliche Erscheinungen handeln, wie sie PETERS (22) nach subkutaner oder intramuskulärer Einverleibung von Jodipin beim Kaninchen beobachten konnte, wo ebenfalls die Resorption durch erhöhte Muskelaktion befördert wird.

Bei allen Tieren, auch bei solchen, welche mit dem Leben davonkamen, konnte im Urin Eiweiss konstatiert werden. Auch Epithelzylinder wurden gefunden, dagegen konnte ausser wenigen ausgelaugten Erythrozyten kein Blut im Harn gefunden werden. Auch eine besonders dunkle Farbe des Urins, wie sie für die Phenolvergiftung charakteristisch ist, konnte nicht bemerkt werden, obwohl Kresole chemisch im Urin nachweisbar waren.

Das Blut der Tiere, welche das Lysol subkutan oder per os erhalten hatten, zeigte weder makroskopisch noch mikroskopisch im ungefärbten Präparat eine nachweisbare Veränderung. Dagegen konnte bei denjenigen Tieren, welche das Lysol intravenös bekamen, eine verminderte Gerinnbarkeit des Blutes wahrgenommen werden, was sich nach den Versuchen MUNK's (23) auf den Seifengehalt zurückführen lässt.

Was nun die *Geschwindigkeit der Resorption* des Lysols bei den verschiedenen Applikationsarten anbetrifft, so konnten wir die nicht uninteressante Beobachtung machen, dass sie bei der Darreichung per os scheinbar schneller vor sich geht als bei subkutaner Einverleibung. Während nämlich bei stomakaler Einfuhr des Lysols in den Organismus des Kaninchens und des Hundes die ersten Krampfanfälle schon nach 2 Minuten auftraten, selbst wenn es sich um nicht tödliche Dosen handelte, konnten nach subkutaner Einverleibung selbst der doppelt tödlichen Dosis



Lysols die klonischen Krampfanfälle frühestens nach 28 Min. konstatiert werden.

Es bereitete zunächst einige Schwierigkeiten, eine passende Erklärung für diese Wahrnehmungen zu geben. Vom Phenol ist behauptet worden, dass es in *saurer* Lösung bedeutend schneller resorbiert würde als bei alkalischer Reaktion, und von HAMILTON (24) ist das Ammoniak geradezu als Antidot empfohlen worden. Es lag deshalb nahe, für die Methylphenole, die Kresole, dasselbe anzunehmen und das schnellere Auftreten der Krampferscheinungen durch die schnellere Resorption im sauren Magensaft zu erklären. A priori war theoretisch auch die Möglichkeit gegeben, dass die alkalische Reaktion des Lysols im Magen in eine saure umgewandelt würde. Das Lysol besitzt nämlich nur eine verhältnissmässig geringe Alkaleszenz, da 100 c.c. reinen Lysols durch 3,2 gr. Salzsäure neutralisiert werden, wovon ich mich durch Titration mit *n*/10 Salzsäure überzeugen konnte; mithin sind zur Neutralisation von 4 c.c. reinen Lysols, welches bei einem 1700 gr. schweren Kaninchen schon recht schwere Vergiftungserscheinungen hervorbringt, nur 64 c.c. Magensaft mit einem Salzsäuregehalt von 0,2 % nötig.

Wenn nun die saure Reaktion des Magensaftes eine schnellere Resorption des Giftes bedingte, so müssten die Vergiftungserscheinungen bei den Versuchstieren auch dann sehr schnell auftreten, wenn das Lysol in saurer Lösung *subkutan* verabreicht würde. Das war aber keineswegs der Fall, im Gegenteil traten die Krankheitssymptome in diesen Versuchen viel langsamer ein und die sonst tödliche Dosis Lysols konnte sogar überschritten werden, ohne den Tod des Tieres hervorzurufen. Dies war auch zu erwarten, denn als das Lysol sorgfältig in vitro neutralisiert wurde, bildete sich ein starker in Wasser unlöslicher Niederschlag. (Kresole.)

Auf Grund dieser Versuche musste die Annahme fallen gelassen werden, dass die saure Reaktion des Magensaftes die Resorption des Lysols beschleunige. Viel wahrscheinlicher erschien die folgende Erklärung: Bei der subkutanen Einverleibung des Giftes bildet sich zunächst im subkutanen Bindegewebe eine sphärische Quaddel von Lysol, das in reiner Form oder in hochkonzentrierten Lösungen eine ölige Beschaffenheit hat und infolgedessen auch in vitro zur Lösung in Wasser, mit welchem es zwar in jedem Verhältnis mischbar ist, eine gewisse Zeit beansprucht, wenn nicht durch Schütteln die Lösungsvorgänge beschleunigt werden. Dazu kommt noch, dass in der Umgebung der subkutanen Lysolquaddel das Gewebe angeätzt wird und sich so ein allerdings makroskopisch nicht deutlich sichtbarer Wall bildet. Alles dies, die sphärische Gestalt der Quaddel, die

ölige Beschaffenheit des Lysols und die Verätzungen in der Umgebung bedingen mechanisch eine schwerere und langsamere Resorption des Giftes Sobald die Versuchbedingungen in etwas geändert werden, indem man verdünntere Lösungen subkutan injiziert, die eine grössere Oberfläche für die Resorption darbieten und das Gewebe weniger verätzen, so treten die Krankheitserscheinungen mit derselben Geschwindigkeit auf, wie bei der Einverleibung per os, bei der ja im Magen durch den Speisebrei und den Magensaft diese Verdünnung vorgenommen wird und auch die resorbierende Oberfläche bedeutend grösser ist. Auch bei intraperitonealen Injektionen, wo zu mindestens die letztere Bedingung in ausgedehnter Weise erfüllt wird, treten die klonischen Krämpfe schon nach spätestens 4 Minuten auf.

Trotz der schneller eintretenden Vergiftung bei Darreichung des Lysols per os, waren die letalen Dosen, wie sie sich aus Tabelle II ergeben, bei subkutaner Einverleibung doch bedeutend kleiner, eine Tatsache, welche für den ersten Augenblick befremdlich erscheint.

TABELLE II.

Toxizität des Lysols für Kaninchen.

a) BEI SUBKUTANER EINVERLEIBUNG		*b)* BEI DARREICHUNG PER OS	
gr. pro kgr. Tier	Bemerkungen	gr. pro kgr. Tier	Bemerkungen
0,299	—	2,054	—
0,442	—	2,331	—
1,099	—	2,567	+ nach 22 Minuten.
1,540	+ nach 20 Stunden.	3,081	+ » 32 »
1,787	+ » 12 »	4,339	+ » 12 »
2,263	+ » höchstens 12 Stunden.		
2,948	+ » 7 Stunden.		

Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich aber vor der Hand ungezwungen durch den Gehalt des Lysols an Seife erklären. Wie MUNK (23) zeigen konnte, sind Seifen, direkt in die Blutbahn gebracht, ausserordentlich giftig, schon 0,7 gr. pro kgr. Kaninchen sind tödlich, während sie in den Magen eingeführt als nahezu ungiftig bezeichnet werden dürfen. Bei der subkutanen Applikation müssen nun notwendigerweise gewisse Mengen der Kaliseife, in welcher die Kresole gelöst sind, in die Blutzirkulation gelangen, während sie vom Magen aus durch die Passage des Pfortadergebietes entgiftet werden.

TOLLENS (l. c.) fand schon bei seinen Versuchen am Frosch eine grössere Toxizität der Kresolseifenlösungen gegenüber den reinen Kresolen und Kresolgemischen, ohne aber eine Erklärung dafür zu geben. Nach

meiner Ansicht lässt sich der Grund für den Unterschied der Toxizität in dem Seifengehalt des Liquor cresoli saponatus finden (1).

In einer Anzahl von Versuchen ist dann das Verhalten der *Atmung* und der *Zirkulation* bei der Lysolvergiftung am Kaninchen untersucht worden, Verhältnisse, welche ja bei der Vergiftung des Menschen klinisch die grösste Rolle spielen. Im allgemeinen wurde dabei folgendes festgestellt.

Sobald die klonischen Krämpfe beginnen, steigt der Blutdruck erheblich an, erreicht bald sein Maximum und sinkt dann kontinuierlich ab, ohne allerdings bei dem eintretenden Atemstillstand schon vollständig die Nullinie erreicht zu haben. Beim kuraresierten Tier ist eine Blutdrucksteigerung nicht mit Sicherheit wahrzunehmen. Selbst wenn der Aortendruck im Verlauf der Vergiftung schon um 50 % gesunken war, ist es möglich, durch Kompression der Bauchaorta den Blutdruck erheblich in die Höhe zu treiben, ohne dass das Herz in seiner Schlagfolge irgend eine Aenderung zeigt. Durch schmerzhafte Reize aber wird der Blutdruck nicht mehr erhöht. Das Herz zeigt übrigens in bezug auf die Schlagfolge nur geringe Schwankungen während der Lysolvergiftung. Während der Krämpfe zur Zeit der Blutdrucksteigerung schlägt das Herz etwas frequenter als in der Norm. Dasselbe ist auch beim vagotomierten Tier zu beobachten, sodass man diese geringe Beschleunigung der Herzschläge ungezwungen auf eine indirekte Reizung des Akzelerans durch die Krämpfe zurückzuführen berechtigt sein dürfte, wofür auch der Umstand spricht, dass eine Beschleunigung der Herzkontraktionen beim kuraresierten Tier fehlt. Dann sinkt die Schlagzahl wieder auf die Norm ab, und hält sich auf dieser Höhe, selbst wenn wie in einem der Versuche der Blutdruck schon um 70 % gesunken ist. Nach Stillstand der Atmung führt das Herz noch mehrere Minuten lang regelmässige, wenn auch nur sehr schwache Kontraktionen aus.

Auf Grund dieser Tatsachen sind die Veränderungen des Blutdrucks folgendermassen zu erklären. Die bei Beginn der Krämpfe eintretende Blutdrucksteigerung ist wohl kaum auf direkte Reizung des vasomotorischen Zentrums zu beziehen, sondern als ein Folgezustand der Krämpfe aufzufassen, da sie fehlt, sobald die Krämpfe durch Kurare unterdrückt

(1) Die folgende Toxizitätstabelle TOLLENS, (p. 239) gibt die Unterschiede deutlich wieder :

Kresol p.	0,15 gr. pro kgr. Frosch.		
Kresol. o.	0,20 gr.	»	»
Kresol. m.	0,25 gr.	»	«
Kresolum crudum	0,20 gr.	»	»
Liq. cresol. sap. (auf Kresolgehalt bezogen)	0,15 gr.	»	»

werden. Die der Blutdrucksteigerung folgende Senkung des Aortendrucks ist durch eine fortschreitende Lähmung des vasomotorischen Zentrums bedingt, was man daraus schliessen kann, dass dasselbe durch reflektorische Reizung nicht mehr erregbar ist, wenn auch der Erstickungsreiz noch verhältnismässig lange eine Blutdrucksteigerung hervorzubringen im stande ist. Ferner muss auch als Beweis für eine zunehmende Lähmung des vasomotorischen Zentrums die Tatsache angesprochen werden, dass es gelingt, den Blutdruck durch Kompression der Bauchaorta zu heben. Letzteres und die Unveränderlichkeit der Schlagfolge des Herzens sprechen auch dafür, dass das Herz an der Senkung des Blutdrucks primär nicht beteiligt ist. Aus dem Umstande, dass bei der Lysolvergiftung am Kaninchen das Herz das ultimum moriens ist, lässt sich ferner der Schluss ziehen, dass dasselbe durch das Lysol zunächst wenig geschädigt wird. In späteren Stadien der Vergiftung muss allerdings schon infolge der schlechten Ernährung des Herzmuskels bei dem tiefen Absinken des Blutdrucks sekundär auch eine Schwächung des Herzmuskels statthaben.

Was die Atmung, beziehungsweise ihre Beeinflussung durch das Lysol anlangt, so sieht man, dass unmittelbar nach Einbringung des Giftes in den Magen oder die Venen die Atemzüge an Frequenz zunehmen, und bei Beginn der klonischen Zuckungen noch eine weitere Steigerung erfahren, um allmählich wieder abzufallen. Dabei sinkt die Atemfrequenz niemals wieder auf die normale Zahl vor der Vergiftung, sondern bleibt dauernd erhöht. Dieses Verhalten der Atmung, wie ich es beobachten konnte, steht nicht im Einklang mit den Versuchsergebnissen anderer Autoren. Auch KUNKEL (25) gibt in seinem Lehrbuch eine Verringerung der Atemfrequenz bei der Lysolvergiftung offenbar auf Grund eigner Versuche an. Das Atemvolumen, d. h. die in der Minute eingeatmete bez. ausgeatmete Luftmenge, ist beim Einsetzen der Krämpfe erhöht, steigt aber naturgemäss nicht proportional mit der Zahl der Atemzüge, sodass der einzelne Atemzug flacher wird. Im weiteren Verlauf sinkt die Grösse des Atemvolumens immer mehr und mehr; infolgedessen wird die Menge der mit jedem Atemzug geförderten Luft ausserordentlich gering. Schon 10 Minuten z. B. nach Einbringung der tödlichen Dosis in den Magen des Versuchstieres ist das Volumen des einzelnen Atemzugs von 7.614 c.c. auf 5,68 c.c. gesunken. Schliesslich steht die Atmung nach einigen schnappenden Atemzügen gänzlich still.

Nachdem bisher die Einwirkung des Lysols symptomatologisch untersucht worden war, sollen im folgenden noch kurz die *anatomischen*



Veränderungen geschildert werden, welche bei Hund und Kaninchen, die zur Sektion kamen, beobachtet wurden.

Die lokalen Wirkungen des Lysols auf die *Mundschleimhaut,* den *Oesophagus* und den *Magen* habe ich schon bei Gelegenheit der lokalen Wirkungen des Giftes beschrieben. An den *Nieren* lassen sich immer Zeichen einer Entzündung wahrnehmen. Sie sind gewöhnlich ziemlich gross, gut mit Blut gefüllt, von leicht bläulich-brauner Farbe. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde dunkelbraunrot, die Zwischenzone der Kaninchenniere ist dunkelrot und die Palisadenstrichlung der Markschicht etwas verwischt. *Milz* und *Leber* bieten makroskopisch nichts Besonderes dar, während die *Lungen* sehr häufig besonders bei stomakaler Einverleibung des Lysols eine lobuläre Pneumonie zeigen.

Interessant und auch vom therapeutischen Standpunkte aus wichtig ist die Tatsache, dass der Magen auch nach *subkutaner* Einverleibung des Lysols immer eine deutliche Alteration der Schleimhaut aufweist. Dieselbe ist gerötet und geschwollen und an der grossen Kurvatur sind eine ganze Reihe kleiner Ulzera zu konstatieren. Diese Erscheinungen nötigen zu der Annahme, dass das *Gift durch den Magen ausgeschieden wird,* sodass also für die Elimination des Giftes ausser den Nieren auch die Magenschleimhaut in Betracht käme. Diese Annahme fand durch die chemische Analyse ihre Bestätigung, indem in der Tat im Mageninhalte der Versuchstiere, welche das Lysol subkutan erhalten hatten, Kresole nachgewiesen werden konnten. Die Untersuchung wurde in der Weise vorgenommen, dass der Magen in situ durch zwei Ligaturen abgebunden und alsdann aus der Bauchhöhle entfernt wurde. In einer Porzellanschale wurde darauf der Magen aufgeschnitten, sein Inhalt in dieselbe entleert, mit Wasser eine Stunde lang ausgezogen und das Ganze filtriert. In dem Filtrat waren allerdings freie Kresole nicht nachweisbar, doch war nach Zusatz von Schwefelsäure und Destillation die Kresolreaktion im Destillat sowohl mit Bromwasser als auch mittels der ALLEN'schen Probe deutlich positiv. [S. HUPPERT (26).]

Mikroskopisch sieht man am *Magen* und dem *Oesophagus* die Erscheinungen, welche man nach dem makroskopischen Bilde erwarten musste. Teilweise Defekte der Magenschleimhaut, prallgefüllte Gefässe, Ansammlung von Blut auch ausserhalb der Gefässe zwischen den Drüsenschläuchen und der Submukosa. Die Kerne und das Protoplasma der Drüsenzellen sind im allgemeinen nur schwach oder garnicht färbbar.

Die *Nieren* weisen trübe Schwellung der Zellen der Tubuli contorti

auf, die Zellgrenzen sind hier undeutlich, die Kerne zum Teil nur schwach, zu Teil garnicht gefärbt. An den Zellen der Tubuli recti sind die Zellveränderungen bedeutend weniger deutlich ausgeprägt. An der BOWMANschen Kapsel und den Glomeruli konnte nichts Pathologisches gefunden werden. In den grösseren Harnkanälchen sind häufig einzelne Zylinder sichtbar. Die Blutgefässe sind prall gefüllt und in der Rinde sind auch Blutsammlungen ausserhalb der Gefässe zu konstatieren.

Die *Leber* zeigt besonders in der Peripherie der Leberläppchen starke Füllung der Kapillaren, die Zellen erscheinen hier blasig, wie geschwollen mit schlecht oder gar nicht färbbarem Kern. In der Umgebung der V. centralis ist dagegen eine pathologische Veränderung der Leberzellen nicht zu konstatieren.

Die *Lungen* zeigen häufig als Bestätigung der makroskopischen Diagnose den Befund einer lobulären Pneumonie.

Wenn wir nun die Ergebnisse der Versuche, welche wir soeben schilderten, überschauen, so sehen wir, dass wir es im Lysol mit einem Gifte zu tun haben, das neben den lokalen Aetzwirkungen resorptive Einflüsse auf das Zentralnervensystem und wohl auch das Herz ausübt. Es handelt sich besonders um Gewebsalterationen, welche das Gift bei seinem Eintritt in den Organismus setzt, Anätzung der Schleimhaut des Digestionstraktus, der äusseren Haut, soweit sie mit dem Lysol in Berührung gekommen ist, und dann um die Gewebsläsionen, welche das Gift beim Verlassen des tierischen Organismus hervorruft, Nierenschädigung und Ulkusbildung im Magen. Andererseits sind als resorptive Wirkungen die Krämpfe, die Vasomotionslähmung, die Lähmung des Atemzentrums, sowie eine Schädigung des Herzens zu erwähnen.

Es entsteht nun die Frage, ob aus diesen Versuchsergebnissen praktische Folgerungen für die Therapie gezogen werden können. An der Hand der Literatur und der Tierversuche soll dies in kurzen Zügen versucht werden.

Prophylaktisch dürfte sich die Forderung gewiss rechtfertigen lassen, das Lysol nur in genügender Verdünnung zur Spülung von Wundflächen, besonders von Höhlenwunden, wie es zum Beispiel auch der frisch entbundene Uterus ist, anzuwenden. Gerade hier dürfte grosse Vorsicht am Platze sein, da der Uterus mit seinen zum Teil noch nicht vollkommen geschlossenen Gefässen, besonders wenn es sich um eine Atonie desselben handelt, ausserordentlich günstige Verhältnisse für die Resorption dar-

bietet. Ob das Lysol in solchen Fällen infolge seines Seifengehaltes gefährlicher ist als z. B. das Phenol, ist trotz der Ergebnisse meiner Tierversuche doch noch zweifelhaft, da die klinischen Erfahrungen beweisen, dass die Lysolvergiftung durch Uterusspülung sehr selten ist. Die beiden Vergiftungen von CRÄMER und HAMMER (l. c.) können auch auf andere Weise erklärt werden. Nichtsdestoweniger bleibt die Mahnung HAMMER's zu beherzigen : « Bei Ausspülungen des puerperalen Uterus ist eine möglichst geringe Konzentration der Lysollösung zu wählen. »

Sicherlich viel wichtiger als diese Vorsichtsmassnahmen, welche in erster Reihe Arzt und vielleicht auch Hebamme treffen können, wäre es, die Vergiftungen zu verhindern, welche in selbstmörderischer Absicht durch Lysol zu stande kommen. Es lässt sich garnicht leugnen, dass Lysol für den Selbstmord ein sehr bequemes Mittel darstellt. Es ist leicht überall, selbst in jeder Drogenhandlung, erhältlich, sein Preis ist verhältnismässig ein sehr geringer, es wird in unverdünnter Form abgegeben, welche zu 50 % die wirksame. d. h. tötende Substanz enthält, sein Geschmack ist nicht so abscheulich als der des Phenols, besonders da der Seifengeschmack im unverdünten Lysol nicht so stark bemerkbar ist als in Lösungen; und vor allem die Vergiftung geht sehr schnell von statten, sodass, wie auch im Tierexperiment, sehr häufig die betreffenden Personen beinahe unmittelbar nach Aufnahme einer gewissen Menge reinen Lysols bewusstlos zu Boden stürzen und im tiefen Koma zu Grunde gehen, wenn nicht eine geeignete Therapie bei Zeiten einsetzt. Auf diese Weise werden auch die schmerzhaften Verätzungen nicht mehr wahrgenommen. So ist das Lysol in der Tat bequemer für den Selbstmörder als z. B. das verwandte Phenol oder die Säuren und Laugen, welche ausserordentlich schmerzhafte Vergiftungen herbeiführen. Ausserdem führt das Lysol trotz der immerhin nicht geringen Aetzwirkung bei den in Genesung ausgehenden Fällen nicht zu Strikturen des Oesophagus; wenigstens sind bisher in der Literatur solche als Nachkrankheiten nicht veröffentlicht worden.

Um den Gebrauch des Lysols zum Zwecke des Selbstmordes einzuschränken, müssten geeignete Bestimmungen erlassen werden. Diese Forderung ist schon oft von den Autoren, welche sich mit der Lysolvergiftung beschäftigt haben, aufgestellt worden. KAYSER (l. c.) fasst sie in den Worten zusammen : « Es ist wünschenswert, dass das Lysol mit Giftzeichen versehen und dem Handverkauf entzogen wird. » Eine kleine Einschränkung ist jedoch dem Satze wohl zuzufügen. Das Lysol gänzlich dem Handverkauf zu entziehen, dürfte kaum nötig erscheinen;

es genügte das unverdünnte Lysol zu verbieten und 1—2 %-Lösungen zuzulassen. Es versteht sich übrigens von selbst, dass mit dem Lysol auch *alle anderen* Präparaten *ähnlicher* Zusammensetzung wie das Lysol denselben Bestimmungen unterliegen müssten.

Ob man freilich durch diese Massnahmen die Selbstmordstatistik wird herunterdrücken können, ob nicht an Stelle des Lysols irgend ein anderes Gift in Mode kommen wird, bleibt abzuwarten. Immerhin sollte kein Mittel unversucht gelassen werden, der Lysolvergiftung zu steuern, soweit dies möglich ist.

Was nun die *Behandlung* anlangt, so lässt sich wohl ohne Uebertreibung sagen, dass die *mechanische Entfernung* des Giftes mittels *Magenspülung* die suveräne Behandlungsart bildet. Das ergibt sich aus allen klinischen Arbeiten, in denen scheinbar ganz verzweifelte Fälle geschildert werden, die offenbar durch Waschung des Magens gerettet worden sind. Besonders auffallend ist es, dass die Kranken bei der Magenspülung aus dem Koma erwachten. Die günstigen Erfolge sind auch dann noch zu erwarten, wenn schon mehrere Stunden nach Aufnahme des Giftes vergangen sind. LIPPELT (7) schliesst daraus, dass die Resorption im Magen ausserordentlich langsam vor sich gehe. Das scheint mir aber im Widerspruch mit meinen Tierversuchen und mit der klinisch sicheren Tatsache zu stehen, dass die Vergiftungssymptome, Somnolenz und Koma und anderes mehr, sehr schnell eintreten, häufig schon wenige Minuten nach der Aufnahme des Giftes. Höchstens könnte es sich also um einen gewissen Anteil des Giftes handeln.

Die Magenspülung dürfte auch da am Platze sein, wo das Lysol nicht per os aufgenommen worden ist, also bei Vergiftung von der Haut aus oder durch Uterusspülung. Da die pathologisch- anatomischen Veränderungen der auf subkutanem Wege vergifteten Hunde und Kaninchen und die chemische Analyse zeigen, dass das Lysol durch die Magendrüsen ausgeschieden wird, so können wiederholte Magenwaschungen vielleicht von Nutzen sein, da doch anzunehmen ist, dass die Elimination des Lysols im menschlichen Organismus ebenso vor sich geht wie in dem des Tieres.

Die Magenentleerung durch Darreichung von *Brechmitteln* bewerkstelligen zu wollen, verspricht kaum einen Erfolg. Bei den Hunden, die doch bekanntlich ein ausserordentlich leicht erregbares Brechzentrum haben, trat auch bei innerer Darreichung des Lysols nie Erbrechen auf, was sich ungezwungen durch die narkotische Wirkung des Lysol auf die nervösen Zentren erklären lässt. Da auch beim Menschen die narkotische Wirkung



sehr im Vordergrunde steht, so ist von peripher und zentral wirkenden Brechmitteln ein Erfolg nicht zu erwarten. (S. BURGL, l. c.) Auch vom theoretischen Standpunkt aus lässt sich diese Medikation nicht rechtfertigen, da Apomorphin das schon geschädigte Atemzentrum noch weiter schädigen würde und die peripher angreifenden Brechmittel selbst reizende und ätzende Substanzen sind, welche die Alterationen der Magenschleimhaut bei innerlicher Vergiftung nur noch weiter verschlimmern würden.

Abführmittel darzureichen, dürfte ebenfalls kaum einen günstigen Einfluss ausüben können, besonders da nur wenig Lysol in den Darm gelangt und es dann, selbst bei sehr schnellem Durchgang durch den Darmtraktus, vollkommen zur Resorption gelangen könnte.

Eher könnte man daran denken, durch vermehrte *Diurese* die Elimination mit dem Urin zu beschleunigen, Ob es möglich ist, die Elimination im angedeuteten Sinne zu beeinflussen, ist nach den neuesten Untersuchungen von ROST (27) immerhin zweifelhaft. Dieser Autor fand nämlich, dass Borsäure, welche quantitativ mit dem Urin ausgeschieden wird, durch vermehrte Diurese nicht schneller eliminiert wird. Im Wesentlichen zu ähnlichen Resultaten, kommen auch ANTEN (28) und JENNY (29), welche die Jodkaliausscheidung bei vermehrter Diurese studierten. Immerhin dürfte es nützlich sein, eine reichliche Diurese hervorzurufen, da auf diese Weise das Lysol bezw. die Kresole in so grosser Verdünnung zur Ausscheidung gelangen, dass die Nierenreizung dadurch hintangehalten werden kann.

Die *Darreichung von Milch* ist oft versucht worden und könnte ja in der Tat einen günstigen Erfolg haben, wenn die Kresole mit den Eiweisssubstanzen einen unlöslichen Niederschlag bilden würden, was ja nach der lokalen Wirkung des Lysols auf die Gewebe auch sicher anzunehmen ist. In vitro war es aber nicht möglich, durch unverdünntes Lysol in einer Eiweisslösung von 2 % einen Niederschlag zu erzeugen.

Ob die *Medikation verdünnter Säuren* einen Erfolg verspricht, kann nach den Tierversuchen noch nicht sicher bejaht werden. Jedenfalls werden die Kresole in vitro durch verdünnte Salzsäure aus der Seifenlösung ausgefällt, da die Seifen durch die Säure gespalten werden. HUSEMANN (30) empfiehlt ebenfalls verdünnte Essigsäure zu verabreichen, schon um das freie Alkali zu neutralisieren.

Was eine *antidotarische* Therapie anlangt, so wird sie grössere Erfolge auch nicht zu verzeichnen haben. Versuche sind bei dem den Kresolen so nahe verwandten Phenol gemacht worden, ohne dass aber die Ergebnisse sehr ermutigend gewesen wären. Magnesia usta gibt mit dem Phenol in

vitro allerdings nach KUNKEL (l. c.) einen dicken unlöslichen Niederschlag, im Tierversuch und für die Kresole ist diese Medikation experimentell noch nicht versucht worden. Die Verabreichung von schwefelsauren Salzen, welche bei Phenolvergiftung versucht worden ist, um die Paarung des Phenols zur Aetherschwefelsäure zu beschleunigen, hat bisher praktisch und experimentell keine Resultate gegeben, [TAUBER (31)] eher haben die schwefligsauren Salze, die sich aber ihrer Giftigkeit wegen nicht gut anwenden lassen, ein Ergebnis im positiven Sinne zu verzeichnen.

Gegen die Begleit- und Folgeerscheinungen der Lysolvergiftung muss natürlich diejenige Therapie einsetzen, welche im Speziellen indiziert ist. Die Verätzungen der Haut, der Mundschleimhaut, des Rachens, der Epiglottis, des Oesophagus und des Magens, oder die akute Nephritis, welche manchmal wie in dem Falle von FRIES (l. c.) im Vordergrund des Krankheitsbildes steht, bedürfen hier keiner Besprechung.

Besonders auf zwei Symptome aber, den Temperaturabfall, sowie die Schädigung der Respiration und des Herzens, muss noch die Aufmerksamkeit gelenkt werden. Die Temperaturerniedrigung lässt sich ja kausal nicht beseitigen, aber man kann sie durch warme Einhüllungen, Wärmeflaschen, Thermophore, warme Bäder u. a. m. verhindern. Die Schädigungen der Respiration können durch die Mittel bekämpft werden, welche auch bei der Morphinvergiftung am Platze sind, bei der ja derselben Indikation genügt werden muss. Kleine Dosen von Atropin (BINZ), und besonders subkutane Kampferinjektionen empfehlen sich am meisten. Auch Hautreize können versucht werden, doch muss das kalte Bad, bezw. kalte Uebergiessungen, welche ja sonst die mächtigsten Exzitantien für die Atmung bilden, wegen des bestehenden Temperaturabfalles vermieden werden. Zur Hebung der Zirkulation kommen vor allen Dingen Kampfer, Strophantus, Koffein und Digitalis in Frage, was auch KAYSER (l. c.) und andere Autoren in Fällen schwerster Vergiftung mit Erfolg versucht haben.

Im folgenden sollen noch einige Protokollbeispiele meiner Versuche angeführt werden (1) :

Froschversuche.

RANA TEMPORARIA, 11 gr.

10 h. 13'. Erhält in den Kehllymphsack 0,5 gr. einer 1 ‰-Lösung = 0,046 mgr. Lysol.

10 h. 16'. Rückenlage wird schon ertragen. Auf mechanische Reize aber sofortiges Umlegen in Bauchlage.

(1) Im Ganzen wurden 13 Versuche an Fröschen, 28 Versuche am Kaninchen (darunter 7 Blutdruckversuche und 4 Versuche an der Gasuhr) sowie drei Experimente am Hunde angestellt.



10 h. 29'. Liegt wie ein ermattetes Tier da und stützt sich nicht mehr auf die Extremitäten. Reflexirradiation angedeutet. Rückenlage ertragen.

11 h. 03'. Rückenlage trotz mechanischer Reize.

12 h. 03'. Rückenlage noch ertragen; aber auf den Bauch gelegt, nimmt das Tier normale Haltung ein. Spontanbewegungen treten wieder auf. Springen.

12 h. 36'. Rückenlage wird nicht mehr ertragen; aber immerhin noch ungeschickte Bewegungen.

3 h. 11'. Volkommene Erholung.

RANA TEMPORARIA, 8 gr.

10 h. 09'. 0,1 c.c. einer 1 %--Lösung in den Kehllymphsack = 0,13 mgr. pro gr. Tier. Unruhiges Umherspringen.

10 h. 14'. Rückenlage wird nicht ertragen, springt umher. Reflexerregbarkeit scheinbar vermehrt.

10 h. 15'. Liegt wie ein ermattetes Tier da, das Umlegen aus der Rückenlage bereitet ihm Schwierigkeiten.

10 h. 29'. Reflexirradiation sehr stark ausgesprochen. Reflexerregbarkeit vermehrt. Andeutung von Streckkrämpfen. Rückenlage ertragen, allerdings noch Anstrengungen sich umzulegen.

11 h. 02'. Reflexerregbarkeit vermindert. Irradiation der Reflexe noch vorhanden. Das ausgestreckte Bein wird nicht mehr angezogen.

12 h. 01'. Reflexe schwach und irradiiert. Lähmung schreitet fort.

12 h. 08'. Herz zeigt regelmässige und energische Kontraktionen. Reflexe kaum noch auslösbar,

3 h. 10'. Herz steht still, schlägt aber noch auf mechanische Reizung. Vollkommene Lähmung.

RANA TEMPORARIA, 10 gr.

10 h. 58'. Injektion von 0,2 c.c. einer 10 %-Lösung = 2 mgr. pro gr. Frosch.

11 h. 03'. Rückenlage ertragen. Reflexirradiation nicht mit Sicherheit wahrnehmbar. Ungeschickte spontane Bewegungen.

11 h. 07'. Atembewegungen nicht mehr sichtbar. Reflexe sehr schwach. Kornealreflex noch vorhanden.

11 h. 15'. Rückenlage trotz sehr schmerzhafter mechanischer Reize; das ausgestreckte Bein wird langsam angezogen, Kornealreflex noch vorhanden.

11 h. 37'. Herz steht still. Vollkommene Lähmung. Die Reizung der Muskulatur und des Nervus ischiadicus mittels faradischen Stroms ruft energische Zuckungen hervor.

RANA TEMPORARIA, 8 gr.

12 h. 15'. Injektion von 0,1 c.c. einer 10 %-Lysollösung in den Schenkellymphsack = 1,2 mgr. pro gr. Frosch. Fenestrierung des Frosches.

Vor der Injektion	10 Herzschläge	in 17''.
12 h. 16'.	10 »	in 16''.
12 h. 19'.	10 »	in 18''.
12 h. 21'.	10 »	in 21''.
12 h. 26'.	10 »	in 35'', unregelmässig.



12 h. 31'. 10 Herzschläge in 37'', sehr schwach und unregelmässig.
12 h. 36'. 10 » in 36'', desgl.
12 h. 41'. 10 » in 30'', sehr schwach und hochgradig unregelmässig.
12 h. 50'. 10 » in 40''.
1 h. 00'. 10 » in 60'', kaum nach wahrnehmbar.
1 h. 10'. Herz steht still, führt aber auf taktile Reize noch Kontraktionen aus.

Versuche am Warmblüter.

KANINCHEN No 7, 1737 gr.

4 h. 10'. Erhält 8 c.c. einer 50 %-Lysollösung = 2,263 gr. pro kgr. Tier subkutan unter die Rückenhaut injiziert.

4 h. 15'. Läuft scheinbar etwas ungeschickt umher und sucht die Ecken des Zimmers auf.

4 h. 17'. Liegt auf der « Nase ».

4 h. 20'. Speichelt stark. Atmung wird schwierig. Auf die Seite gelegt erhebt es sich wieder.

4 h. 24'. Bei spontanen Bewegungen Ausgleiten der Vorderbeine. Geringe Zitterbewegungen in der Nackenmuskulatur.

4 h. 29'. Liegt auf dem Bauche, die Extremitäten von sich gestreckt. Erhebt sich spontan aus der erzwungenen Seitenlage.

4 h. 30' Auf die Seite gelegt macht das Tier Anstrengungen, um sich zu erheben, was ihm schliesslich auch gelingt und läuft auf Reize noch umher. Auf Händeklatschen schreckt es heftig zusammen. (Reflexüberregbarkeit.)

4 h. 37'. Fällt auf die Seite. Klonische Muskelzuckungen besonders in den Hinterpfoten und im Schwanze.

6 h. 03'. Die klonischen Krämpfe sind allmählich immer stärker geworden und nehmen auf akustische Reize (Händeklatschen) und Berührung zu. An den Krämpfen scheinen besonders die Beuger der Extremitäten beteiligt zu sein, sowie die Nackenmuskulatur, doch auch die Strecker sind offenbar befallen. Die Zuckungen häufig nach Art von Laufkrämpfen. Kornealreflex erloschen.

10 h. 00'. des folgenden Tages. Scheinbar etwas erholt. Keine Krämpfe mehr. Auch keine Zitterbewegungen, frisst und läuft umher.

5 h 00'. Sterbend. Vollkommene Lähmung. +.

KANINCHEN No 5. Gewicht 2660 gr.

3 h. 32'. Erhält 8 c.c. einer 50 %-Lysollösung subkutan unter die Rückenhaut = 1,54 gr. pro kgr. Tier.

3 h. 40'. Spontane aufgeregte Bewegungen, nachdem es unmittelbar nach der Injektion wie ermattet dagelegen hat. Zitterbewegungen des Kopfes sind schon leicht angedeutet.

3 h. 44'. Läuft ungeschickt umher, setzt sich dann in eine Ecke, die vorderen Extremitäten weit von sich gestreckt.

3 h. 46'. Auch die Hinterextremitäten werden ausgestreckt, sodass das Tier vollkommen auf dem Bauch liegt.

3 h. 49′. Läuft aufgeschreckt von einer Ecke in die andere, dabei ungeschickte und auch unzweckmässige Bewegungen, wobei die Vorderpfoten immer nach vorn ausgleiten. Bald danach die 3 h. 46′ beschriebene Stellung. Auf akustische Reize werden die Ohren heftig bewegt, ein normales Vergleichstier tut das nicht.

3 h. 50′. Läuft von Zeit ungeschickt umher, schleppende Sprünge. Darauf wieder die Bauchlage.

3 h. 52′. Aufgeschreckt sucht das Tier davonzulaufen, fällt aber bald auf die Seite. Auf schmerzhafte Reize Fluchtversuche, bricht aber im Sprunge zusammen, es werden Zitterbewegungen der Muskulatur des Nackens und der Hinterbeine sichtbar. Dieselben werden auf akustische Reize (Händeklatschen) und Berührung stärker Kornealreflex vorhanden. Atmung beschleunigt, mühsam und doch nur oberflächlich.

4 h. 00′. Auf schmerzhafte Reize (Kneifen der Hinterbeine) Schreien, aber die Hinterbeine werden nicht angezogen. Dagegen sieht man nun allmählich deutlich heftige klonische Zuckungen der Extremitäten eintreten.

4 h. 03′. Die klonischen Zuckungen lassen nach, auf starkes Kneifen Fluchtversuche, wobei sich das Tier aus der Seitenlage aufrichtet, um bald wieder bei einem neuem Versuche, einem schmerzhaften Reize zu entgehen, in diese zurückzufallen.

4 h. 15′. Klonische Krämpfe nach Art von Laufkrämpfen, aber auch die Muskulatur des Nackens befallend, wieder stärker. Starkes Speicheln. Pupillen klein. reagieren. Kornealreflex erhalten. Zähneknirschen. Auffallend die Spreizhaltung der Zehen der hinteren Extremitäten.

5 h. 19′. Starke klonische Krämpfe, sonst dasselbe.

6 h. 03′. Klonische Krämpfe lassen sehr nach, das Tier hat sich aufgerichtet und nimmt eine normale Stellung ein, wenn auch scheinbar noch ermattet. Kurze Zeit darauf läuft er wieder im Zimmer umher und ist anscheinend wieder erholt.

7 h. 18′. Liegt auf der Seite, klonische Krämpfe, sehr oberflächliche Atmung. Am nächsten Tage tot im Käfig.

Autopsie :

ABDOMEN : Oberhalb der linken Nieren Bauchfell in weiter Ausdehnung gerötet mit hellroten Flecken; daneben kleine bräunliche Flecken, als ob Schunpftabak verstreut wäre (Hämatin). Dieser Stelle gegenüber zeigt der *Magen* an der grossen Kurvatur zwei rundliche Löcher von ungefähr 3 mm. Durchmesser, deren Ränder stark gerötet und geschwollen sind. Die Magenwandung hier leicht zerreisslich. Durch die Perforationsöffnungen ist Mageninhalt in die Bauchhöhle ausgetreten.

Nieren. Oberfläche mit rötlich-braunen und auch blasseren Partien. Auf dem Durchschnitt stark gerötet, Zeichnung deutlich, Zwischenzone dunkelrot, Mark zeigt etwas verwischte Zeichnung, leicht rosa verfärbt. Im Urin Eiweiss.

Leber von weicher Konsistenz, starker Blutgehalt; linker Lappen gegenüber dem Magen schmutzig grau-grün verfärbt.

THORAX : *Lungen*, in beiden Unterlappen dunkelrote luftleere Bezirke.

Herz : o. B.

DIAGNOSE : Perforatio ventriculi, Peritonitis acuta, Nephritis parenchymatosa acuta, Pneumonia lobularis.

Mikroskopische Untersuchung der Organe,
in Sublimat fixiert, Paraffineinbettung, Färbung : Hämatoxylin-Eosin.

LUNGE : Blutgefässe strotzend gefüllt, besonders die Kapillaren; auch ausserhalb der Gefässe Blut mit deutlich erhaltenen Blutkörperchen. Leukozyten in grösserer Zahl nur in der Nähe der grösseren Gefässe. Alveolenlumen verkleinert, wie zusammengepresst durch den Blutreichtum der Gefässe und die Blutansammlung ausserhalb derselben.

LEBER : Stark gefüllte Blut- und Gallenkapillaren, Zellen um die V. centralis gut erhalten, in der Peripherie dagegen blasig mit schlecht färbbarem Kerne. Hier auch Blutaustritte in das Gewebe.

NIEREN : Blutgefässe stark gefüllt, Blutansammlungen auch ausserhalb der Gefässe in der Rinde. Nur bei wenigen Zellen der Tubuli contorti Zellgrenzen und Kerne deutlich, zum Teil sind letztere überhaupt nicht gefärbt. Im Lumen der Tubuli Detritusmassen. In den Canaliculi uriniferi deutliche Zylinder. Glomeruli und BOWMAN'sche Kapsel o. B.

MAGEN : Drüsen der Schleimhaut nicht mehr erkennbar, Kerne blasig, kaum angedeutet. Muskularis und Submukosa wohl erhalten. (Stück aus der Nähe der Perforation.)

DIAGNOSE : Pneumonia lobularis hypostatica. Nephritis parenchymatosa acuta. Hyperæmia et degeneratio parenchymatosa hepatis.

KANINCHEN No 10, 1700 gr.

4 h. 41'. Erhält mittelst Schlundsonde 8,5 c c. einer 50 o/o Lysollösung = 2,56 gr. Lysol pro kgr.

4 h. 44'. Plötzlich Zittern des Kopfes, dann des ganzen Körpers, noch einige unkoordinierte Bewegungen, fällt auf die Seite, schreit und zeigt heftige klonische Krämpfe besonders der Hinterbeine, des Kopfes und Nackens, welche sich auf die Zitterbewegungen aufsetzen. Daneben Andeutung von Trismus. (Zähneknirschen.)

4 h. 46'. Kornealreflex nicht mehr auslösbar. Muskulatur *hypotonisch*.

5 h. 03'. Bisher heftige Krämpfe, nehmen nunmehr an Intensität stark ab. Atmung steht. Noch einige Muskelzuckungen. Tod.

KANINCHEN, 1890 gr.

Tracheotomie; in die Trachea eine Metallkanüle eingeführt, die mit zwei Ventilen verbunden ist; diese Ventile scheiden in bekannter Weise Ausatmungs- und Einatmungsluft. Die Ausatmung wird quantitativ mit Hülfe einer ELSTER'schen Gasuhr gemessen (1).

Linke Karotis mit einem BÖHM'schen Quecksilbermanometer in Verbindung, das seine Bewegungen auf ein Kymographion aufschreibt.

Oesophagotomie, Einführung einer dünnen Schlundsonde in den Magen durch die Oeffnung der Speiseröhre.

(1) Der Stand der Gasuhr wurde jede Minute abgelesen, ebenso die Zahl der Atemzüge gezählt. Aus Raummangel sind hier nur die charakteristischen Zahlen angeführt.

Zeit	Atemvolumen in c.c.	Atemfrequenz in der Minute	Volumen des einzelnen Atemzugs in c.c.	Blutdruck in mm. Hg.		Anzahl der Herzkontraktion. in 6″	Bemerkungen
				Maximal	Minimal		
5 h. 31′-40′	375	49-50 im Durchschnitt	7,6-7,7 im Durchschnitt	116-118	106-108	26-27	
5 h. 41′	450	104	4,32				
5 h. 42′	550	96	5,73	128	116	29	Lysol. pur. 10 c.c. in den Magen.
5 h. 43′	750	104	7,21				
5 h. 44′	750	112	6,69	146	140	30	Konvulsionen beginnen.
5 h. 45′	600	104	5,77	130	124	27	Kornealreflex vorhanden.
5 h. 46′	500	84	5,95	114	111	30	
5 h. 47′	550	96	5,73				
5 h. 48′	450	96	4,68	104	100	29	
5 h. 49′	500	88	5,68				
5 h. 50′	450	88	5,11				
5 h. 51′	500	88	5,68				
5 h. 52′	500	88	5,68				
5 h. 53′	450	80	5,62	96	90	29	Vasomot. Zentrum auf taktile Reize kaum erregbar.
5 h. 56′	450	92	4,89	92	90	30	Kornealreflex erloschen.
				110	102	30	Kompression der Bauchaorta.
5 h. 59′	400	80	5,00	90	86	30	
6 h. 15′	300	72	4,16	76	72	29	
6 h. 31′	250	72	3,47	76	72	29	
6 h. 35′	200	72	2,50	72	70	27	
6 h. 36′	250	72	3,47	92	82	27	Aortenkompression.
				66	62	27	
6 h. 39′	250	64	3,90	68	63	27	
6 h. 42′	350	72	4,48	62	58	26	
6 h. 43′	400	72	5,41				
6 h. 44′	250	72	3,47				
6 h. 45′	200	72	2,50				
6 h. 46′	150	72	2,08				
6 h. 47′	250	72	3,68	56	52	27	
6 h. 55′	250	64	3,90	50	46	26	
7 h. 01′	150	64	2,34	44	40	23	
7 h. 04′	200	64	2,50	36	32	26	
7 h. 09′	50	64	0,78	34	32	—	
7 h. 10′	50	64	0,78				
7 h. 11′	50	64	0,78				
7 h. 12′	—	—	—	16	16	—	
7 h. 24′	Herz steht still.			0	0	—	

Literatur.

1. KAYSER, P. : *Die Lysolvergiftung*. Inaugural-Dissertation, Berlin, 1903.
2. HABERDA : *Ueber Vergiftung durch Lysol*. Wiener klinische Wochenschrift, 1895, N° 16—17.
3. CRÄMER, H. : *Lysolvergiftung bei Uterusausspülung*. Centralbl. f. Gynäkologie, 1888, N° 39.
4. LINCK : In O. Lubarsch. Arbeiten aus der path.-anatom. Abteilung des Kgl. hygien. Institutes zu Posen. 1901, Wiesbaden zit. nach Fries.
5. BURGL, G. : *Zwei Fälle von tödtlicher innerer Lysolvergiftung mit Betrachtungen über Lysolwirkung*, Münch. med. Wochenschrift, 1901, N° 39.
6. HAMMER, FR. : *Lysolvergiftung*. Münch. med. Wochenschrift, 1903, N° 21.
7. LIEPELT, K. : *Vier Fälle von innerer Lysolvergiftung*. Berliner klin. Wochenschrift, 1903, N° 25.
8. SCHWARZ. N. : *Ein Fall von Lysolvergiftung*. Prager med. Wochenschrift, 1903, N° 27.
9. GRÜNEBAUM : *Fall von Lysolvergiftung während einer Geburt*. Fränk. Gesellsch. f. Geb. und Frauenheilkunde. Bamberg, 2 Juli 1904. Offiz. Protokoll in d. Münch. med. Wochenschrift, 1904, N° 34.
10. THOMSON, E. : *Exanthem nach Lysolvergiftung*. Therap. Monatshefte, 1904, Aug., S. 432.
11. FRIES, FR. : *Beitrag zur Kasuistik der Lysolvergiftung*. Münch. med. Wochenschrift, 1904, N° 16.
12. LANGE, A. : *Lysolvergiftung*, Therap. der Gegenwart, 1904, Heft. 7.
13. MAASS : *Experimentelle Untersuchungen zur Kenntniss der Wirkungen des Lysols in physiologischer und pathologisch-anatomischer Beziehung*. Deutsches Archiv für klinische Medicin, 1894, Bd. 52, S. 435.
14. NAGELSCHMIDT, FR. : *Karbolsäure, Lysol, Lysoform*. Therap. Monatshefte, 1903, Febr.
15. DAHMEN : zitiert nach SCHÜRMAYER. *Ueber Kresole, deren Wirkung und Nachweis im Organismus*. Deut. Arch. f. klin. Med., 1895, Bd. 54, S. 71.
16. SCHÜRMAYER, B. : s. N° 15, DAHMEN
18. MEILI, W. : Dissertation, Bern, 1891.
18. TOLLENS, K. : *Ueber die Wirkung der Cresole und des Liquor Cresoli saponatus im Vergleich zur Carbolsäure*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 52, S. 220.
19. FILEHNE W. : *Ueber die Durchgängigkeit der menschlichen Epidermis für feste und flüssige Stoffe*. Berl. klin. Wochenschrift, 1898, N° 3.
20. CHASSEVANT A. et GARNIER M. : *Rapports entre la constitution chimique des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés)*. Arch. int. de Pharmacod. et de Thérap., 1905, vol. XIV, p. 93.
21. MÜLLER G. J. C. : Aerztlicher Praktiker 1 und 2, zitiert nach HAMMER (7) s. o.
22. PETERS H. : *Ueber Jodipin-Resorption*. Arch. int. de Pharm et de Thérap., 1905, Vol. XV, p. 189.
23. MUNK I. : *Ueber die Wirkungen der Fettsäuren und Seifen im Thierkörper*. Centralblatt für die med. Wissensch., 1889, S. 514.
24. HAMILTON : Zitiert nach KUNKEL. Toxikologie, s. folgende Nummer 25.
25. KUNKEL A. J. Handbuch der Toxikologie. Jena, 1899.
26. HUPPERT H. : Neubauer und Vogel, *Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns*. Wiesbaden, 1898.



27. ROST, E. : *Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure.* Arch. int. de Pharmacod. et de Thérap., 1905, vol. XV, p. 291.

28. ANTEN, H. : *Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn.* Arch. f. exp. Path. und Pharmak., 1902, Bd. 48, S. 331.

29. JENNY H. : *Ueber die Beeinflussung der Jodkaliumausscheidung durch Diuretica nebst Untersuchungen über die Ausscheidung bei Nephritikern.* Diss., Bern, 1904.

30. HUSEMANN, TH. : in Pentzold-Stintzing. Handbuch der spec. Ther. innerer Krankheiten. II, 510.

31. TAUBER, S. : *Studien über Entgiftungstherapie. Die Wirkung der schwefelsauren und der schwefligsauren Salze sowie anderer Schwefelverbindungen bei Phenolvergiftung.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 36, p. 197.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BONN.

Zur Pharmakologie der Jodverbindungen

VON

Dr P. SCHÜRHOFF
Assistent des Instituts.

Die seit Anfang des vorigen Jahrhunderts bekannten Wirkungen der Jodide riefen oft das Verlangen hervor, etwas über das Zustandekommen dieser Wirkungen zu wissen. Eine einfache Salzwirkung lässt sich nicht annehmen, dafür sind jene Wirkungen oft zu spezifisch und die wirksamen Verdünnungen der Jodide im Körper zu bedeutend.

Wenn ein Mensch an syphilitischen Knochenschmerzen leidet und er sie nach Aufnahme von einigen Gramm Jodkalium los wird, so ist mit den früheren Deutungen der Jodkaliumwirkungen nichts verständlich gemacht, wohl aber damit, wenn es gelingt, jene Zerlegung des festgefügten Salzes als *möglich* zu beweisen. Wie das Chinin im Malariafieber, so hat das Jodkalium die *Ursache* jener nächtlichen Knochenschmerzen gelähmt und damit ihre Folgen. Das Jodkalium würde da zum innern Desinfiziens, gerade wie das Chinin — unzerlegt — heute als solches anerkannt ist.

Erst die Abhandlung von C. BINZ(1) aus dem Jahre 1875 brachte die Möglichkeit einer Erklärung. Er zeigte, dass neutrales Protoplasma mit

(1) C. BINZ : *Die Zerlegung des Jodkaliums im Organismus*. Virch. Arch., Bd, 62, S. 124; Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., 1894, Bd. 34, S. 185.

reiner Kohlensäure im stande ist, Jodkalium zu zerlegen und Jod daraus frei zu machen; später fügte er den Nachweis hinzu, dass das in den Flüssigkeiten des Körpers unlösliche Jodoform Jod abspaltet, sobald es sich in Fett gelöst hat(1).

Von beiden Tatsachen habe auch ich mich überzeugt. Für Jodoform machte ich den Versuch so :

I. Ein Kölbchen, das eine Anreibung von 5,0 gr. Jodoform mit 50,0 gr. Süssmandelöl enthielt, wurde im Wasserbade bei 37° gehalten. In dem Hals des Kölbchens hing ein Streifen feuchtes Kleisterpapier herab. Nach einiger Zeit, meistens nach 25—30 Minuten, trat eine Violettfärbung dieses Streifens ein. Diese Färbung wurde nach dem Abkühlen deutlicher, da die Jodstärke bekanntlich in der Wärme farblos ist.

II. Bedeutend schneller war die Abspaltung des Jods aus dem Jodoform zu sehen, wenn mit Luft vermischte *Kohlensäure* in die Jodoformöllösung eingeleitet wurde. Schon nach 2—5 Minuten war eine deutliche Reaktion zu erkennen.

In derselbem Weise verlief der Versuch, wenn statt Kohlensäure *Luft* oder *Wasserstoff* eingeleitet wurde. Es lässt sich hieraus wohl der Schluss ziehen, dass wir es bei der Verstärkung der Reaktion durch Einleiten der genannten Gase nur mit einer mechanischen Wirkung zu tun haben, indem nämlich die Joddämpfe, die infolge ihrer Schwere dicht über der Jodoformöllösung lagern, in die Höhe getrieben werden und so besser an das Stärkekleisterpapier gelangen. Ferner trägt das Einleiten indifferenter Gase noch dadurch wesentlich zum bessern Hervortreten der Reaktion bei, dass die gebildete Jodstärke abgekühlt wird, und ihre blaue Farbe dadurch stärker hervortritt.

Einige Stunden später zeigte sich bei Versuch I sowohl wie bei II die obere Schicht des Jodoformöls stark gebräunt.

III. Den Protoplasmaversuch stellte ich in folgender Weise an :

Die Epidermis und die ihr anhängenden Teile von Kartoffelknollen wurden im Mörser unter Zusatz von Wasser zerrieben. Diese Flüssigkeit wurde einer Jodkaliumlösung 0,5 : 100,0 zugefügt und nach Versetzen mit Stärkelösung wurde Kohlensäure eingeleitet. Schon nach 5 Minuten nahm die Lösung eine rötliche Farbe an. Bei längerem Einleiten wurde die Färbung blauviolett. Nachdem die Flüssigkeit die Nacht hindurch ruhig gestanden hatte, war das obere Drittel der ganzen Flüssigkeit kobaltblau gefärbt, während sich am Boden die Stärke violett abgesetzt

(1) C. Binz : Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 8, S. 309 und Bd. 13, S. 113.

hatte. Setzt man Salzsäure zu, statt Kohlensäure einzuleiten, so tritt die Jodausscheidung sofort ein(1).

Um das Verhalten der Jodverbindungen im Organismus zu untersuchen, ist das Jodkalium wenig geeignet, da das Jod aller Jodverbindungen im Harn als Jodid ausgeschieden wird und folglich eine etwa stattfindende intermediäre Zerlegung schwer nachzuweisen wäre.

Desto besser eignet sich für diesen Zweck das Jodoform :

IV. Einem Kaninchen von 2400 gr. wurden 0,3 gr. Jodoform mit etwas Wasser aufgeschwemmt im den Magen gebracht. Der Harn, der nach einigen Stunden ausgedrückt wurde, enthielt reichlich Jod und zwar nur als Jodid. Der Nachweis wurde in der Weise geführt, dass dem Harn nach Zusatz von Stärkekleister und Ansäuern einige Tropfen Bromwasser zugefügt wurden.

Jodsaure Salze im Harn aufzufinden, gelang mir nicht.

Bei normalem sauer reagierenden menschlichen Harn ist die Anwesenheit von Jodaten bei Gegenwart von Jodiden naturgemäss ausgeschlossen, da eine Umsetzung nach folgender Formel stattfinden müsste :

$$HIO_3 + 5HI = 3H_2O + 3I_2.$$

Man kann sich leicht hiervon überzeugen, indem man einer Lösung von jodsaurem Kalium und saurem Natriumphosphat einige Tropfen Jodkaliumlösung zusetzt; *es findet sofort Jodausscheidung statt.*

Auch im alkalischen Kaninchenharn war kein jodsaures Salz nach Darreichung der verschiedensten Jodpräparate zu finden.

Wie aus obigem hervorgeht, würde sonst durch Zusatz einer Säure (z. B. HCl.) Jodausscheidung stattgefunden haben.

Bei der Zersetzung des Jodoforms im Körper, bezüglich in einer Fettlösung, bleibt weiterhin die Frage offen : Was wird bei dieser Trennung des Jods von dem Kohlenwasserstoff aus diesem selbst? Wird er zu *Azetylen,* wie einige vermutet haben, oder verbrennt er zu Kohlensäure und Wasser?

Diese Frage wurde schon im Jahre 1882(2) von BINZ berührt. Dieser Autor machte damals folgende Ausführungen : Die Notwendigkeit der Anwesenheit von Sauerstoff, um das Molekül CHI_3 zu sprengen, weist

(1) Von ungeschickten Händen wurde dieser Versuch nachgemacht und nicht bestätigt. Eine Bestätigung siehe unter vielen anderen dieses Archiv, HENRIJEAN und CORIN, II, 361, 1896.

(2) C. BINZ : *Ueber das Verhalten der Auswanderung farbloser Blutzellen zum Jodoform.* Virch. Arch., 1882, Bd. 89, S. 389.



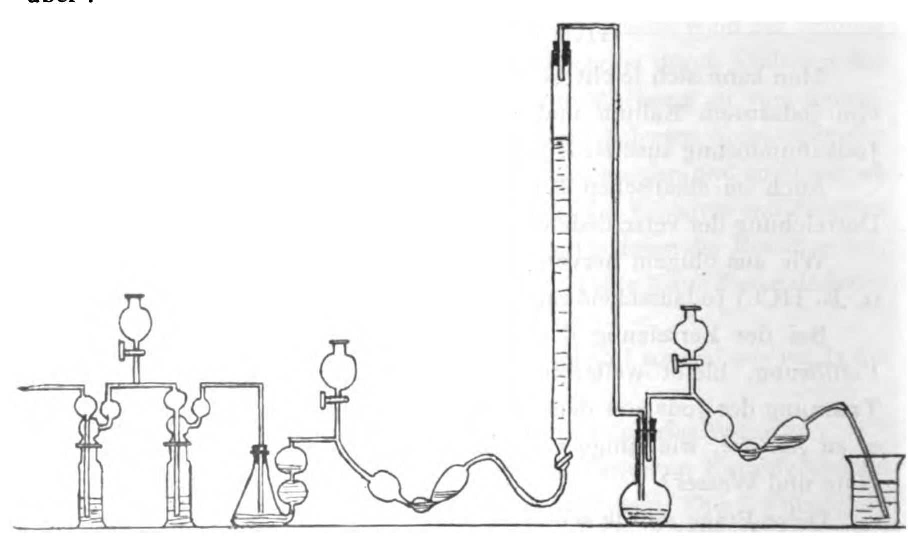
darauf hin, dass die geringe Menge des vorhandenen Kohlenstoffs und Wasserstoffs oxydiert wird, *etwa nach der Formel :*

$$2\,CH + 5O = 2\,CO_2 + H_2O.$$

Etwas positives über den Verbleib der Kohlenstoff- und Wasserstoffatome aus dem Jodoform liess sich aus der einschlägigen Literatur nicht ermitteln. E. SCHMIDT(1) z. B. schreibt nur : « Das Jodoform ist im allgemeinen leichter zersetzbar, als das Chloroform. Schon im Lichte erleidet es im trockenen und im feuchten Zustande eine Zersetzung. »

Um die BINZ'sche Vermutung über die Oxydation des Jodoforms auf dem Wege des Experiments zu prüfen, benutzte ich folgenden Apparat. Bemerken will ich vorher noch, dass ich mich auf den Nachweis des Kohlendioxyds beschränkt habe, da das entstehende Wasser zu gering ist, um mit Sicherheit nachgewiesen werden zu können. Bekanntlich hielt man ja auch wegen des geringen Prozentgehaltes an Wasserstoff das Jodoform lange Zeit für Jodkohlenstoff.

V. Ich gehe also zur Beschreibung des von mir benutzten Apparates(2) über :



Ein Luftstrom durchstrich zuerst eine Waschflasche, die mit Kalilauge beschickt war, dann kam er durch eine andere Waschflasche, die Barytwasser enthielt, dann durch eine Vorlage nach FRESENIUS, wie solche zum Auffangen von Ammoniak benutzt werden, und endlich durch eine gewöhnlich ebenfalls zur Ammoniakbestimmung dienende Vorlage nach

(1) E. SCHMIDT : Lehrbuch der pharmaz. Chemie, 1901, II, 1. Teil.

(2) s. Abbildung.

WILL-VARRENTRAPP. Auch diese *beiden* Vorlagen enthielten *Barytwasser*. Der Luftstrom nahm seinen Weg dann durch eine Anreibung von Jodoform in Mandelöl (1 : 10), die sich in einer Glasröhre von 1 cm. Durchmesser und 75 cm. Höhe befand. Der Luftstrom wurde so reguliert, dass fortwährend kleine Bläschen in dem Oel emporstiegen. Mithinübergerissenes Jodoformöl wurde in einem Kölbchen aufgefangen, und schliesslich passierte der Luftstrom noch eine zweite Vorlage nach WILL-VARRENTRAPP, die gleichfalls Barytwasser enthielt. Den Abschluss des Apparates bildete ein Becherglas, das ammoniakalische Silbernitratlösung enthielt.

Vor dem Einfüllen des Barytwassers wurde der Apparat ganz mit Wasserstoff gefüllt, so dass sich keine Kohlensäure darin befand. Durch eingeschaltete Scheidetrichter wurde die Füllung der Vorlagen bewerkstelligt. Im zerstreuten Tageslicht bei einer Temperatur von 20—25° wurde der Luftstrom während eines ganzen Tages ununterbrochen durch den Apparat geschickt.

Während in der Vorlage nach WILL-VARRENTRAPP, die unmittelbar *vor* dem Jodoformöl eingeschaltet war, das Barytwasser *klar* blieb, liess nach Verlauf mehrerer Stunden *die Vorlage hinter dem Jodoformöl eine starke Trübung des Barytwassers erkennen.*

Der Vorgang der Zersetzung des Jodoforms würde sich also wohl durch die folgende von BINZ angegebene Formel ausdrücken lassen :

$$2CHI_3 + 5O = 6I + 2CO_2 + H_2O.$$

Durch Zersetzung von 392 gr. Jodoform würden 196 gr. Baryumkarbonat aus dem Barytwasser niedergeschlagen werden, d. h. der Niederschlag von Baryumkarbonat würde gleich der Hälfte des zersetzten Jodoforms sein.

Dass eine Zersetzung des Jodoforms stattgefunden hatte, liess sich auch noch an der Farbe des Oels erkennen, denn während die Jodoformöllösung ein zitronengelbes Aussehen besass, *hatten die durch den Luftstrom mit hinübergerissenen Teil des Jodoformöls, zuerst in den oberen Schichten, eine orange-braune Farbe angenommen.*

Es liesse sich hier der Einwand erheben, dass der weisse Niederschlag aus Baryumjodat bestehe. Baryumjodat entsteht nämlich aus Jod und Barytwasser neben Baryumjodid, und ist schwer wasserlöslich (1 : 3333) (1).

Gegen diesen Einwand spricht jedoch, dass keine Joddämpfe bemerkt wurden; und da bekantlich nur der sechste Teil des Jods bei dieser Reaktion zu Jodat wird, wäre eine ziemliche Menge Jod nötig gewesen;

(1) DAMMER : Handb. d. anorgan. Chemie, II, 2, p. 367.



und dass ferner das Jod bei der Versuchstemperatur (20°) nicht in dem Grade flüchtig ist, sondern sich als fester Körper an den Glasröhren hätte absetzen müssen, was aber nicht der Fall war.

Die ammoniakalische Silbernitratlösung war unverändert geblieben, ein Zeichen, dass sich kein Azetylen gebildet hatte.

Durch diesen Versuch wird also die von C. BINZ schon im Jahre 1882 ausgesprochene Auffassung von der Jodoformzersetzung vollauf bestätigt.

Die Zersetzung der *Jodsalze* wird in neuerer Zeit durch HEFFTER(1) ebenfalls auf Oxydationsvorgänge zurückgeführt. Es gelang diesem Autor, die wirksame jodabspaltende Substanz älterem Schweinefett durch Wasser zu entziehen.

Bei seinen ferneren Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Jodabspaltung durch Wasserstoffsuperoxyd veranlasst wurde; begünstigt wurde diese Abspaltung durch das Vorhandensein geringer Mengen freier Fettsäuren.

Dass die Fettsäuren selbst nicht jodabspaltend wirken, hat HEFFTER ebendort gleichfalls nachgewiesen.

Auf eine ähnliche Zersetzung der Jodverbindungen im Organismus wird die Pharmakodynamik dieser Präparate zurückgeführt.

Die Spaltung der Jodsalze im Organismus wird recht augenscheinlich, wenn man dazu übergeht unlösliche *Metalljodide* zu verwenden.

VI. Bei Versuchen im hiesigen Institut, die zum Teil schon von meinem Vorgänger BERTRAM begonnen waren, konnte nach Darreichung von 2—4,5 gr. Jodsilber das Jod als gelöstes Jodid noch am selbem Tage in reichlicher Menge im Harn nachgewiesen werden, ebenso war Jod in den folgenden Tagen leicht in beträchtlicher Menge im Harn festzustellen. Der Nachweis des *Silbers* fiel dagegen in dieser Zeit im Harn negativ aus. Im Kot konnte einigemale unverändertes Jodsilber nachgewiesen werden. Auf Silber wurde nach folgender Methode geprüft.

Eine bestimmte Menge Harn wurde eingedampft, der Rückstand mit rauchender Salpetersäure behandelt und das zur Trockne gebrachte Reaktionsprodukt nach Zusatz von Soda und Salpeter im Tiegel geglüht, bis alle organische Substanz verbrannt war, und die Schmelze eine weisse Farbe angenommen hatte. Der Tiegelinhalt wurde dann mit Salpetersäure aufgenommen, diese Lösung mit Wasser verdünnt und zu derselben einige Tropfen Salzsäure gesetzt. Etwa vorhanden gewesenes Silber wäre hierbei als weisser Niederschlag ausgefallen.

---

(1) A. HEFFTER : *Die Zerlegung des Jodkaliums durch Fette.* Schweizer Wochenschrift für Chemie und Pharm. 1904, N° 24.



Versuche mit Jodblei, die BERTRAM gleichfalls im hiesigen Institut anstellte, hatten dasselbe Ergebnis, dass nämlich das Jod als Jodid in reichlicher Menge im Harn auftrat, während Blei im Harn nicht nachzuweisen war.

Hieraus geht hervor, dass das Jodsilber oder Jodblei im Organismus eine Spaltung erfahren hat, indem das Jod im Harn an Natrium, Kalium, u. s. w. gebunden erscheint, während es in den Organismus als *Silber*jodid oder *Blei*jodid eingetreten war.

Die Spaltung von Jodiden im Organismus wird am besten, wie schon oben gesagt, durch *Metall*jodide bewiesen, denn die Jodide der Alkalien sind als solche im Harn wieder aufzufinden, und es lässt sich eine intermediäre Spaltung derselben im Organismus wohl kaum mit Sicherheit nachweisen.

VII. Jedenfalls war nach Gaben von Jodlithium sowohl Jod wie Lithium im Harn nachweisbar und zwar beide nur in diesem, nicht im Kot. Der Nachweis des Lithiums wurde spektroskopisch geführt, so dass die Abwesenheit von Lithium im Kot mit grösster Sicherheit festgestellt werden konnte.

Was endlich die Angaben über das Vorkommen *organischer* Jodverbindungen im Harn betrifft, so möchte ich darauf hinweisen, dass vorläufig kein zwingender Grund vorliegt, anzunehmen, dass diese im Körper selbst gebildet werden.

Daher war vor allem festzustellen, ob das Jod eines *zugesetzten* Jodalkalis quantitativ aus dem Harn in Freiheit gesetzt und bestimmt werden kann, oder ob ein Teil des bei dieser Bestimmung in Freiheit gesetzten Jods zu organischen Jodverbindungen umgewandelt wird, die alsdann in der Asche aufzufinden sein würden.

VIII. In der Tat gelang es nicht, das Jod einer bestimmten Menge Kaliumjodid direkt aus dem Harn wiederzugewinnen, sondern ein beträchtlicher Teil des Jods fand sich erst in der Asche wieder. Das Jod wurde folgendermassen in Freiheit gesetzt : Der Urin wurde stark angesäuert und dann mit Ferrichlorid im Ueberschusse versetzt, das Jod im Kohlensäurestrom in vorgelegte Jodkaliumlösung überdestilliert und dort mit Natriumthiosulfatlösung titriert.

Nachdem die Abspaltung von Jod aufgehört hatte, wurde der Urin auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingedampft und mit konzentrierter reiner Schwefelsäure aus einer Retorte in vorgelegte Kalilauge überdestilliert. Durch das Erhitzen mit Schwefelsäure werden die etwa vorhandenen organischen Jodverbindungen unter Freiwerden des



elementaren Jods zerstört, letzteres geht in die Kalilauge über, um hier jodwasserstoffsaures und jodsaures Salz zu bilden. Durch die Einwirkung der Schwefelsäure auf die organische Substanz des Harns haben sich nebenbei grosse Mengen von schwefliger Säure gebildet, die sich in der Vorlage zu schwefligsaurem Salz binden.

Das Destillat säuert man dann mit Schwefelsäure an, wobei sich Schwefligsäureanhydrid bildet, welches das jodsaure Salz zu jodwasserstoffsaurem Salz reduziert. Man destilliert dann die überschüssige schweflige Säure ab, bis vorgelegte Kaliumpermanganatlösung nicht mehr entfärbt wird. Das Jod des Iodkaliums wird jetzt genau wie vorher durch Ferrichlorid freigemacht, abdestilliert und gleichfalls mit Natriumthiosulfatlösung titriert.

Die Summe des durch diese beiden Methoden gewonnenen Jods gab annähernd genau die Menge des in dem zugesetzten Jodkalium vorhandenen Jods.

Hieraus folgt, dass, wenn sich auch ein Teil des Jods nicht nach den bei Jodiden verwendbaren Methoden nachweisen lässt, sondern sich anscheinend an organische Bestandteile des Harns gebunden findet, das Jod doch mit grösster Wahrscheinlichkeit im Harn *nur als Jodid* ausgeschieden wird. Das bestätigt also die Angaben VITALI's über die ich folgendes Referat finde(1):

VITALI weist nach, dass, nach Einnahme von Jodkalium im Harn organische Jodverbindungen vorhanden sind; doch findet Bildung dieser innerhalb des Organismus nicht statt, da auch bei direktem Zusatze von Jodkalium zu normalem Harn und noch mehr infolge von Konzentration des Harns nach Jodkaliumzusatz organische Jodverbindungen durch Einwirkung der infolge der Azidität des Harn freigewordenen Jodwasserstoffsäure auf organische Stoffe im Harn entstehen.

Jedenfalls ist das Vorhandensein organischer Jodverbindungen im Harn kein zwingender Beweis dafür, dass solche schon in den Nieren vorhanden waren.

Alles in allem sprechen auch meine Untersuchungen dafür, dass die in den Organismus eingeführten Jodverbindungen hier eine Veränderung durchmachen, wobei das Jod von einer Atomgruppe zur anderen übergeht und wesentliche Veränderungen dieser auslöst. Das würde die so schlagenden therapeutischen Erfolge bedingen.

---

(1) Virch. u. Hirsch Jahresber. für 1898, I, 360.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG.

Ueber die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben bei intravenöser Injektion

VON

Dr C. BACHEM.

Es ist bekanntlich eine strittige Frage, ob der Alkohol in kleinen Gaben eine günstige Wirkung auf den Kreislauf entfaltet. Besonders auf Grund klinischer Beobachtungen wird dem Mittel vielfach die Bedeutung eines Exzitans für das Herz zugeschrieben. Für diese Auffassung haben neuerdings Versuche einen Anhalt ergeben, die O. LOEB (1) im hiesigen Institute am überlebenden Warmblüterherzen anstellte. In sehr schwacher Konzentration dem durchgeleiteten Blute zugesetzt (0,13—0,3 %) rief der Alkohol in einzelnen Fällen eine deutliche, wenn auch geringe Verstärkung der Herztätigkeit hervor. Die Erscheinung war aber nicht konstant, und die erregende Wirkung — wenigstens am normalen Herzen — war nicht so bedeutend, dass die vielfach behaupteten günstigen Wirkungen des Alkohols bei Kreislaufschwäche mit Sicherheit und ausschliesslich auf eine solche Herzwirkung zurückgeführt werden konnten. Frühere Untersucher (N. MARTIN (2), BOCK (3) sowie neuerdings KOCHMANN (4) haben überhaupt nur lähmende Wirkungen des Alkohols am isolierten Warmblüterherzen beobachteten können. Es ergibt sich somit die Frage, welche

(1) O. LOEB : Arch. für experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 51, S. 459, 1905.

(2) N. MARTIN : Studies from the Biological Laboratory of the John Hopkins University, 1883.

(3) JOH. BOCK : Arch. für. experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 51, S. 158.

(4) M. KOCHMANN : Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Bd. 13, S. 329, 1904.



Faktoren *neben* der Herzwirkung noch für die Veränderungen des Kreislaufs nach kleinen Alkoholmengen in Betracht kommen können. In erster Linie ist dabei an eine direkte oder reflektorische Beeinflussung der Vasomotorenzentren zu denken.

Falls kleine Alkoholgaben nach ihrer Resorption eine günstige Wirkung auf die Herztätigkeit oder den Tonus wichtiger Gefässgebiete ausüben, müsste sich eine durch diese Einflüsse bedingte *Blutdrucksteigerung* am deutlichsten bei vorsichtiger intravenöser Injektion demonstrieren lassen. Denn bei der Einführung auf anderem Wege beherrscht man die Resorptionsbedingungen nicht genügend, um einerseits der Aufnahme wirksamer Mengen in der Zeiteinheit sicher zu sein, und andererseits die sichergestellte lähmende Wirkung grösserer Gaben vermeiden zu können. Dazu kommt aber noch, dass der Alkohol am Orte seiner Applikation im Magen oder im subkutanen Zellgewebe einen Reiz auf die sensiblen Nervenendigungen ausüben kann, dessen reflektorische Wirkungen auf den Kreislauf sich nicht übersehen lassen.

Wir werden sehen, dass sich selbst bei der intravenösen Injektion derartige reflektorische Wirkungen von den sensiblen Elementen der Gefässe aus einmischen können : bei anderen Aufnahmewegen spielen diese Reflexe nach allgemeiner Annahme eine noch grössere Rolle.

Aus den angeführten Gründen haben wir den Alkohol unseren Versuchstieren — Kaninchen, die durch Urethannarkose für den Blutdruckversuch immobilisiert waren — intravenös beigebracht. Inwieweit sich die bei der intravenösen Zufuhr gewonnenen Resultate auf die Verhältnisse bei der allmählichen Aufnahme des per os gereichten Alkohols übertragen lassen, bedarf dann freilich noch weiterer Erörterung.

Untersuchungen über die Blutdruckwirkung des Alkohols bei intravenöser Einführung sind nicht allzu zahlreich. ZIMMERBERG (1), der unter SCHMIEDEBERG's Leitung zuerst das Absinken des Drucks nach *grossen* Alkoholgaben feststellte, sah bei intravenöser Einführung von 11—20 c.c. 30 % Alkohols in Einzelgaben zu 5 c c. an Katzen keinerlei Blutdrucksteigerung der allmählich eintretenden Druckabnahme vorangehen. Eine geringe und rasch vorübergehende Steigerung beobachtete hingegen HASCOVEC (2) an Hunden, die 5 c.c. 10 % und 25 %-igen Alkohols in die Vene erhielten; dieselbe betrug in den angeführten Versuchen meist nur 6—8 mm. Hg., in einem Falle bis 20 mm., und dauerte nur etwa 1 Minute

(1) ZIMMERBERG : Inaug. Dissertation, Dorpat, 1867.

(2) HASKOVEC : Archives de Médecine expérimentale. Bd. 4, S. 539, 1901.

an. Aehnliche Resultate erhielt neuerdings KOCHMANN(1) mit 20 %-igem Alkohol an Kaninchen.

« Schon bei Dosen von 3 und 5 c.c. trat bei langsamer Injektion gewöhnlich folgendes Verhalten des Blutdrucks in die Erscheinung. Wenige Sekunden nach Beginn der Injektion geht der Druck um ein weniges in die Höhe, wobei die Atemschwankungen des Blutdrucks kleiner werden; gegen Ende der Injektion verlieren sich diese dann, der Aortendruck zeigt eine recht beträchtliche Senkung (um ungefähr 12 %) und gleichzeitig nimmt auch die Pulszahl um ca. 10 % ab. Bald aber steigt der Druck wieder an; die Pulszahl erreicht von Neuem ihre frühere Höhe, und die Atemschwankungen des Blutdrucks sind nunmehr wieder deutlich ausgedrückt. Der Aortendruck indessen hat nicht nur seine frühere Höhe zurückgewonnen, sondern er hat sogar das ehemalige Niveau um durchschnittlich 8 % überschritten. Diese Drucksteigerung hält etwa 3—5 Minuten an. »

Der Durchschnittswert der Blutdrucksteigerung betrug demnach bei KOCHMANN etwa 8—10 mm. Hg. (8 % des Normaldrucks). In einem der Arbeit KOCHMANN's beigegebenem Versuchsbeispiel stiegt der Karotisdruck z. B. nach zwei Injektionen von je 5 c c. 20 %-igen Alkohols um 10 und um 14 mm. Hg. Die Werte der in den Versuchen von HASKOVEC und KOCHMANN erreichten Steigerungen sind demnach so geringe, dass nur der oft wiederholte und unter allen Kautelen eintretende Erfolg die Beobachtung sicherstellen kann. Schon aus diesem Grunde erschien eine Nachprüfung des Befundes wünschenswert.

In 15 Versuchen, die ich an urethanisierten Kaninchen ohne Störung durch Bewegungen der Tiere oder spontane Druckschwankungen anstellte, erhielt ich analoge Resultate wie KOCHMANN. Injiziert wurden Einzelgaben von 0,2—1,0 Alkohol absolutus in verschieden verdünnten Lösungen. Es wurden einerseits verdünntere Lösungen angewandt z. B. 20 c.c. 5 % Alkohol, um die direkt reizende Wirkung des Gifts auf die Gefässwände möglichst gering zu gestalten; andererseits wurden die gleichen Gaben auch in konzentrierterer Lösung, meist 5 c.c. 20 % Alkohols, seltener 25 %-ige oder noch konzentriertere Lösungen benützt, um mit einem geringen Volum injizierter Flüssigkeit auszukommen. Nach Ablauf der Druckänderung wurde, wenn der Drück wieder genügende Konstanz zeigte, die Injektion wiederholt und so in einem Versuche mehrfache Einzelgaben eingeführt. Zur Kontrolle wurde dazwischen fast in allen

(1) KOCHMANN : a. a. O., S 357.



Versuchen mit gleicher Geschwindigkeit auch physiologische Kochsalzlösung in gleicher oder grösserer Menge in die Vene eingeführt. Während die Kochsalzlösung keine Aenderung des Blutdrucks hervorrief, oder höchstens Steigerungen um 1—2 mm. Hg. zur Folge hatte — nur in einem Versuch (N° 4) betrug dieselbe nach Injektion von 20 c.c. NaCl 6 mm. Hg., — trat nach Alkohol eine Drucksteigerung ein, die freilich nach Dauer und Höhe stark variierte. Fast immer ging der Steigerung eine mehr oder weniger ausgesprochene Drucksenkung während der Injektion voraus. Bei konzentrierterer Lösung war dieselbe bedeutender. Dann erhob sich der Karotisdruck über die Norm, und blieb meist 2—3 Minuten lang gesteigert, seltener dauerte die Drucksteigerung noch länger an, manchmal war sie auch flüchtiger. Die Werte der erreichten Mitteldrucke sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich, meist bewegen sich die Drucksteigerungen zwischen 10 und 20 mm. Hg.; in Versuch 15 wurden durch eine Reihe von Injektionen noch höhere Werte erreicht. Nur ganz wenige Einzelinjektionen lassen eine Steigerung des Blutdrucks vollständig vermissen (5 unter 47 Injektionen).

Ich gebe im folgenden ein Versuchsbeispiel und verweise im übrigen auf die Tabelle, welche alle wichtigeren Daten für die Versuchsreihe enthält.

Versuch 8.

Kaninchen, 1800 gr.. erhält 1/2 Stunde vor dem Versuche 1 gr. pro kgr. Urethan per os; Injektionskanüle in die Jugularis, Blutdruck von der Karotis; dann wird gewartet, bis der Blutdruck während 5 Min. konstant (106 mm.) bleibt. Darauf werden um 11 h. 25' 5 c.c. 20 %-igen Alkohol in 20" in die Jugularis injiziert. Noch während der Injektion erfolgt eine Blutdrucksenkung auf 100 mm., der aber dann eine Steigerung bis 124 mm. folgt, die etwa 2 Min. anhält. Der Puls betrug vor der Injektion 246 in der Min., nach der Injektion 240.

11 h. 40'. Zweite Injektion von 5 c.c. 20 %-igen Alkohol, innerhalb 1/2 Min. Der Blutdruck steigt von 110 mm. (nach einer Senkung auf 105 mm.) auf 124 mm. Puls vorher 264, nachher 228 in der Min.

11 h. 45'. Dritte Injektion von 5 c.c. 20 %-igen Alkohol. Der Blutdruck steigt von von 106 auf 122 mm. Puls vorher und nachher 240 in der Min.

11 h. 52'. Injektion von 5 c.c. 0,9 % NaCl-Lösung. Blutdruck vorher und nachher unverändert 116 mm.

11 h. 58'. Vierte Injektion von 5 c.c. 20 %-igem Alkohol. Der Blutdruck steigt von 104 auf 130 mm. und hält sich etwa 2 Min. auf dieser Höhe. Puls vorher 252, nachher 240 in der Min.

12 h. Eine Injektion von 10 c.c. NaCl-Lösung hat keinen Einfluss auf den Blutdruck. vor- und nachher 132 mm.

12 h. 05'. Fünfte Alkoholinjektion (5 c.c. 20 %) hat auf den Blutdruck (125 mm.) keinen Einfluss.

12 h. 10'. Injektion von 10 c.c. 0,9 % NaCl. Blutdruck vorher 125, nachher 124 mm.



TABELLE I.

ORT der Injekt.	Alkoholinjektionen							Kochsalzinjektionen			
	VERS. Nº	ALKOHOL	BLUTDRUCK vorh.	BLUTDRUCK nachh.	PULS PRO ' vorh.	PULS PRO ' nachh.	ZEIT der Injekt.	NaCl (Kontrollvers.)	BLUTDRUCK vorh.	BLUTDRUCK nachh.	ZEIT der Injekt.
gularis	1.	5 c.c. 20 %	90	102	222	198					
gularis	2. 1. Inj.	5 c.c. 20 %	100	100	—	—					
	2, »	» »	80	92	—	—	8' später				
gularis	3. 1. Inj.	5 c.c. 20 %	106	124	246	240					
	2. »	» »	110	124	264	228	15' später				
	3. »	» »	106	122	240	240	20' »				
	4. »	—	—	—	—	—	—	5 c.c. 0,9 %	116	116	27' später
	5. »	5 c.c. 20 %	104	130	252	240	33' »				
	6. »	—	—	—	—	—	—	10 c.c. »	132	132	35' »
	7. »	5 c.c. 20 %	125	125	246	240	40' »				
	8. »	—	—	—	—	—	—	» »	125	124	45' »
phena	4. 1. Inj.	20 c.c. 5 %	70	90	204	192					
	2. »	—	—	—	—	—		20 c.c. 0.9 %	84	90	10' »
	3. »	20 c.c. 5 %	90	91	192	180	16' später				
gularis	5. 1. Inj.	20 c.c. 5 %	80	90	240	180					
	2. »	15 c.c. 5 %	56	74	192	192	10' später				
	3. »	» »	70	78	204	192	15' »				
	4. »	—	—	—	—	—	—	15 c.c. 0,9 %	70	72	22' »
rvene	6. 1. Inj.	20 c.c. 5 %	72	84	252	252					
	2. »	» »	81	86	252	228	15' später				
phena	7. 1. Inj.	20 c.c. 5 %	80	98	168	204					
			sank auf 20 mm.								
	2. »	5 c.c. 20 %	86	98	204	216	23' später				
	3. »	» »	86	98	216	228	26' »				
gularis	8. 1. Inj.	5 c.c. 10 %	72	88	228	204					
	2. »	» »	62	72	228	222	16' später	5 c.c. 0,9 %	58	62	6' »
	3. »	» »	60	66	222	222	18' »				
gularis	9. 1. Inj.	5 c.c. 10 %	90	100	264	252					
	2. »	» »	82	87	264	258	10' später				
phena	10. 1. Inj.	5 c.c. 20 %	110	114	264	276					
	2. »	» »	86	104	252	264	20' später				
	3. »	» »	100	104	264	264	30' »				
gularis	11. 1. Inj.	5 c.c. 20 %	64	68	204	192					
	2. »	» »	40	64	192	192	10' später (Sigmund-Meyer'sche Wellen)				

TABELLE I *(Fortsetzung)*.

ORT der Injekt.	Alkoholinjektionen							Kochsalzinjektionen			
	VERS. No	ALKOHOL	BLUTDRUCK vorh.	BLUTDRUCK nachh.	PULS PRO ′ vorh.	PULS PRO ′ nachh.	ZEIT der Injekt.	NaCl (Kontrollvers.)	BLUTDRUCK vorh.	BLUTDRUCK nachh.	ZEIT der Injekt.
Jugularis	12. 1. Inj.	1 c c. 50 %	95	100	240	234	Injekt. in Abständen von 3 Min.				
	2. »	» »	102	110	228	216		1 c.c. 0,9 %	100	102	
	3. »	1/2 c.c. absol. Alkohol	106	105	228	216					
	4. »	» »	103	103	222	216					
	5. »	1 c.c. 25 %	103	116	216	216					
Jugularis	13. 1. Inj.	1 c.c. 50 %	92	100	228	228					
	2. »	» »	96	102	228	228	5′ später				
Jugularis	14. 1. Inj.	1 c.c. 20 %	88	94	252	264					
	2. »	» »	90	94	240	240	5′ »				
	3. »	» »	96	99	264	252	10′ »				
Ohrvene	15. 1. Inj.	1 c.c. 50 %	70	90	228	216					
	2. »	» »	68	88	240	216	2′ »				
	3. »	» »	66	86	222	204	5′ »				
	4. »	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	62	64	8′ später
	5. »	2 c.c. 50 %	56	78	216	204	10′ »				
	6. »	—	—	—	—	—	—	» »	50	50	13′ »
	7. »	1 c.c. 50 %	42	59	216	216	18′ »				
	8. »	» »	43	60	210	210	22′ »				
	9. »	1 c.c. 25 %	42	54	216	204	27′ »				
	10. »	» »	44	54	216	210	29′ »				
	11. »	2 c.c. 60 %	44	44	204	204	32′ »				

Zieht man zum Vergleiche der Versuche unter einander nur die ersten Injektionen in Betracht, so ergibt sich als Durchschnittswert der Steigerung 17 % des Normaldrucks. Die Pulsfrequenz war vor und nach der Injektion wenig verschieden; meist trat eine geringe Pulsverlangsamung ein oder die Schlagfolge war unverändert. Nur in wenigen Fällen rief der Alkohol eine Pulsbeschleunigung hervor; dieselbe ist aber in diesen Fällen — vielleicht mit Ausnahme von Vers. 7 — so gering, dass sie als Ursache der Drucksteigerung ausser Betracht bleiben kann.

Es ergibt sich demnach als Resultat der Versuchsreihe, dass man an Kaninchen bei intravenöser Einführung von 0,5—1,0 c.c. Alkohol in 5—50 %-iger Lösung nach einer primären Drucksenkung eine 2—3 Min. andauernde Drucksteigerung erhält, die meist 10—20 mm. Hg. beträgt. Wir bestätigen damit die Versuche Kochmann's.

Wir wenden uns nun einer Analyse der beobachteten Blutdruck-

steigerung zu. Eine solche wird dadurch erschwert, dass der blutdrucksteigernde Effekt selbst bei der günstigsten Gabengrösse von recht wechselnden und überhaupt von geringem Ausmasse ist. Völlig ausgeblieben ist er allerdings nur in seltenen Fällen.

Als Ursache der Blutdrucksteigerung können nach unseren derzeitigen Kenntnissen über die Wirkung des Alkohols eine ganze Reihe von Faktoren in Betracht kommen :

1. Ein günstiger Einfluss auf die Herzarbeit. Diese Möglichkeit ergibt sich aus den schon erwähnten Versuchen von Loeb. Dieselben bewiesen, dass bei der Durchblutung des isolierten Warmblüterherzens durch den Zusatz von 0,16—0,3 % Alkohol eine deutliche Verbesserung der Herztätigkeit eintreten kann. Nach der intravenösen Injektion der von uns angewandten Gaben könnte eine solche Konzentration tatsächlich im Blute vorhanden sein und vorübergehend auf das Herz eingewirkt haben.

2. Ein direkt kontrahierender Einfluss des Alkohols auf die Wandungen jener Gefässe, mit denen er gerade bei der Injektion durch kurze Zeit in hoher Konzentration in Berührung kommt. Dass in der Gruppe des Alkohols und Chloroforms derartige Wirkungen vorkommen können, haben Schäfer und Scharlieb (1) für das Chloroform gezeigt. Für die Koronorgefässe fand Loeb (2), dass sie sich bei der Durchströmung mit alkoholhaltigem Blute nicht verengern, wenn die Konzentration des Alkohols unter 5 % beträgt. Konzentrationen über 5 % bewirken aber deutliche Gefässverengerung. Darnach könnte eine solche direkt kontrahierende Wirkung im Moment der Injektion als Ursache der Blutdrucksteigerung nur in Frage kommen, wenn andere Gefässgebiete dem Alkohol gegenüber empfindlicher wären als die Koronargefässe. Denn eine Konzentration von 5 % Alkohol dürfte auch für die Zeitdauer der Injektion selbst bei der von uns gewählten Geschwindigkeit durch die Mischung des Jugularisbluts mit dem Blut im rechten Herzen ausgeschlossen sein. Ueber die Wirkung etwas geringerer Alkoholkonzentrationen auf die verschiedenen Gefässgebiete sind wir nicht genügend unterrichtet; die verschiedenen Gefässgebiete könnten sich in dieser Beziehung verschieden verhalten. Kobert hat nur 0,1 und 0,2 %-ige Lösungen bei der Durchleitung überlebender Muskeln benützt; die von Kochmann angeführten Versuche, die mit 1 %-igem und 0,75 %-igem Alkohol angestellt sind,

---

(1) Schäfer und Scharlieb : Transact. of the Royal Society of Edinburgh. Bd. 41, 1904.

(2) Loeb a. a. O.

beziehen sich auf die Gefässe der Extremität und auf die Niere, deren Gefässe bekanntlich gegenüber Substanzen, welche auf die Tätigkeit des Organs einwirken können, eine Sonderstellung einnehmen.

Neben den genannten direkten Wirkungen auf Herz und Gefässe kommen als Ursache für die Blutdrucksteigerung noch Kreislaufsveränderungen in Frage, die ihren Angriffspunkt ausserhalb des Gefässsystems in nervösen Zentren haben. Dieselben können

3. vom Vasomotorenzentrum ausgehen. Durch BINZ(1) und seine Schule erscheint es uns erwiesen, dass der Alkohol in kleinen Gaben das Respirationszentrum erregt. In gleicher Weise könnten die Zentren gewisser Gefässgebiete durch Alkohol eine Steigerung ihres Tonus erfahren, während die Hautgefässe bekanntlich von vorneherein eher erweitert werden. Neben einer derartigen direkten Wirkung des Alkohols auf die Vasomotorenzentren könnte aber auch eine reflektorische Beeinflussung von der Peripherie her eintreten; wenigstens lässt sich die Beteiligung einer lokalen Reizwirkung durch den Alkohol selbst bei intravenöser Injektion nicht ausschliessen.

4. Endlich hat neuerdings KOCHMANN die beobachtete Blutdrucksteigerung nach Alkohol auf eine vom Zentralnervensystem unabhängige Verengerung der Splanchnikusgefässe zurückgeführt und den Angriffspunkt dieser Gefässwirkung in den sympathischen Ganglien des Abdomen gesucht.

Wir müssen uns zuerst einer Kritik dieser Annahme KOCHMANN's zuwenden. Die Blutdrucksteigerung durch kleine Alkoholgaben ist nach KOCHMANN 1. vom Zentralnervensystem unabhängig und 2. ist der Angriffspunkt der peripheren Gefässwirkung ausschliesslich auf das Splanchnikusgebiet beschränkt. Da KOCHMANN auf Grund seiner sowie KOBERT's Durchströmungsversuche einen direkten Einfluss des Alkohols auf die Gefässwand ausschliesst, kommt er zu der Annahme, dass der Alkohol Nervenapparate beeinflusse, die zwischen dem Zentralnervensystem und den Splanchnikusgefässen eingeschaltet sind. Ein solcher Befund würde an die von LANGLEY und DICKINSON(2) erwiesene Wirkung des Nikotins auf die sympathische Innervation der Gefässe erinnern.

Wir können aber die Angaben nicht bestätigen, auf die KOCHMANN seine Deutung stützt. Wenn wir die Aorta descendens in der Brusthöhle ligierten, nachdem wir sie vorher einige Zeit temporär abgeklemmt hatten,

---

(1) Vergl. BINZ : *Der Weingeist als Arzneimittel*. Centralbl. für klin. Med. 1891, No 1.

(2) LANGLEY und DICKINSON : Proc. Roy. Soc. Vol. 47, S. 379, 1890.

um den Einfluss der plötzlichen Ausschaltung des grossen Gefässgebiets auf das Herz zu verhindern, so erhielten wir bei der Injection von Alkohol die gleiche Blutdrucksteigerung wie in den Normalversuchen, obgleich ein Einfluss des Mittels auf die gesammten Bauchorgane, sowie auf das Hintertier ausgeschlossen war. Der Angriffspunkt der blutdrucksteigernden Wirkung liegt also nicht ausschliesslich im Splanchnikusgebiet.

Ich lasse ein Versuchsprotokoll als Beispiel folgen.

Versuch 18.

Kaninchen, 1700 gr., eine halbe Stunde vorher mit 1 gr. pro kgr. Urethan narkotisiert. Tracheotomie, Atmung durch das Sauerbruch-Brauer'sche Ueberdruckverfahren aus einer Sauerstoffbombe unter 5 c.c. Wasserdruck. Die beiden obersten Rippen werden am Sternum beiderseits nach Ligierung der Gefässe entfernt, ebenso der obere Teil des Sternums. Unter Benutzung der linken Karotis als Wegweiser wird die Aortadescendens jenseits des Abgangs der Art. subclavia zuerst temporär abgeklemmt, bis kein Puls fühlbar ist, dann definitiv ligiert. Injektionskanüle in der Jugularis, Blutdruck aus der einen Karotis.

11 h. 30'. Injektion von 1 c.c. 0,9 % NaCl-Lösung in die Jugularis innerhalb 1'. Der Blutdruck sinkt von 95 auf 90 mm. Puls vorher 162, nachher 156 in der Minute.

11 h. 32'. Injektion von 1 c.c. 20 % Alkohol (in 70''). Der Blutdruck steigt von 90 auf 98 mm , ohne vorherige Senkung. Puls vorher 150, nachher 162 pro Min.

11 h. 35'. Dieselbe Injektion wird wiederholt, Blutdruck vorher 86, nachher 100 mm. Puls vorher 150, nachher 168.

11 h. 38'. Injektion von 1 c.c. 0.9 % NaCl-Lösung, Blutdruck vorher 76 mm., nachher 78 mm. Puls vorher 156, nachher 156 pro Minute.

Die Sektion ergab die Richtigkeit der Unterbindung; auch zeigte sich nach Injektion von Methylenblau keine Färbung der Bauchgefässe.

Es sei ferner die Kurve eines Versuchs hier wiedergegeben. Dieselbe zeigt ganz den gleichen Verlauf der Druckänderungen, wie er bei der intravenösen Injektion der gleichen Gaben in den Normalversuchen zur Beobachtung kam. In der Tabelle II gebe ich die Resultate der ganzen Versuchsreihe wieder.

Fig. 1. — **Blutdrucksteigernde Wirkung** des **Alkols nach Aortenunterbindung** (0,2 ccm. Alcohol absolutus). Versuch 20. 6. Injektion (↑ bis ↑).

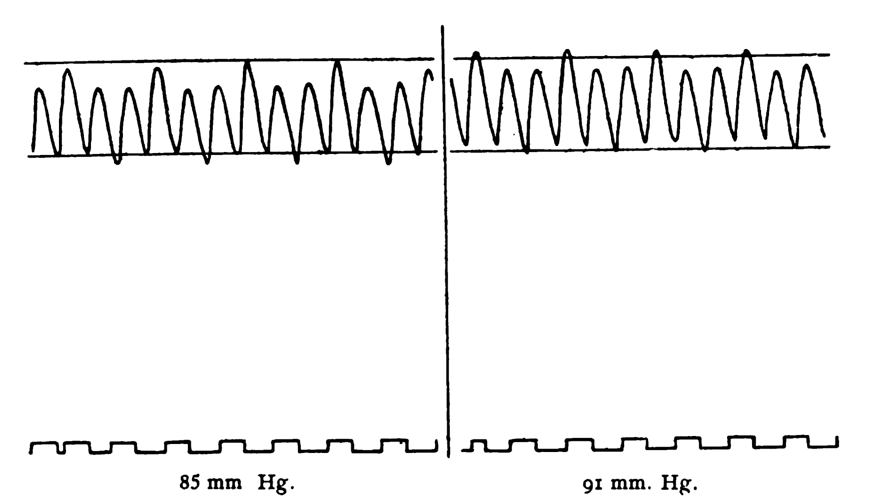


Fig. 2. — Isolierter Herz-Lungenkreislauf. *a)* vor; *b)* **1 Minute nach Injektion** von 2 ccm. 20 % **Alkohols.**

TABELLE II.

VERS. No	Alkoholinjektionen						Kochsalzinjektionen			
	ALKOHOL-DOSIS	BLUTDRUCK		PULSFREQ.		ZEIT	DOSIS	BLUTDRUCK		ZEIT
		vorher	nachher	vorher	nachher			vorher	nachher	
16. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	39	40	—
2. »	1 c.c. 20 %	34	40	70	75	2' später	—	—	—	—
3. »	0,7 » 20 %	40	60	78	84	7' »	—	—	—	—
4. »	—	—	—	—	—	—	0,7 c.c 0,9%	60	56	10' später
5. »	0,7 c.c. 20 %	56	60	90	90	12' »	—	—	—	—
17. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1,0 c.c. 0,9%	68	64	—
2. »	1 c.c. 20 %	64	76	126	138	3' später	—	—	—	—
3. »	5 c.c. 20 %	66	82	138	156	8' »	—	—	—	—
18. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	95	90	—
2. »	1 c.c. 20 %	90	98	150	162	2' später	—	—	—	—
3. »	» »	86	100	150	168	5' »	—	—	—	—
4. »	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	76	78	8' später
19. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	140	126	—
2. »	1 c.c. 20 %	126	116	150	144	1' später	—	—	—	—
3. »	» »	116	116	140	144	2' »	—	—	—	—
4. »	» »	114	116	140	156	4' »	—	—	—	—
5. »	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	113	107	6' später
6. »	1 c.c. 20 %	92	96	180	186	10' »	—	—	—	—
7. »	» »	96	104	180	180	10 1/2' »	—	—	—	—
20. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	109	115	—
2. »	1 c.c. 20 %	111	113	168	192	2' später	—	—	—	—
3. »	» »	105	112	186	210	4' »	—	—	—	—
4. »	» »	101	107	195	210	5' »	—	—	—	—
5. »	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	97	99	9' später
6. »	0,2 c.c. absol.	99	115	180	183	11' »	—	—	—	—

Die Grösse der Blutdrucksteigerung war auch in diesen Versuchen ähnlich wie in den Normalversuchen recht wechselnd; doch fanden wir Steigerungen bis 20 mm. Hg., also ungefähr die gleichen Werte wie in den Versuchen ohne Aortenunterbindung, Kochsalzinjektion in der gleichen Menge steigerte bis auf eine Ausnahme (Injekt. 1, Vers. 20) den Druck nicht deutlich oder rief sogar Druckabfall hervor.

Wir kommen somit zu dem Ergebnis, dass die blutdrucksteigernde Wirkung der intravenösen Alkoholinjektion nicht allein auf das Splanchnikusgebiet beschränkt ist, sondern ihren Angriffspunkt auch im übrigen Gefässystem (Herz und Gefässe der oberen Körperhälfte) findet.

Nach KOCHMANN's Analyse soll die Blutdrucksteigerung ferner unabhängig vom Zentralnervensystem zu stande kommen(1). Doch geht aus einigen Alkoholversuchen, die wir nach Ausschaltung der Vasomotorenzentren anstellten, deutlich hervor, dass diese Deutung der Befunde nicht zutrifft. Die Blutdrucksteigerung nach intravenöser Alkoholinjektion ist vielmehr ein recht kompliziertes Phänomen, das nur zum Teil vom Zentralnervensystem unabhängig, zum Teil aber auch zentral bedingt ist. In drei Versuchen, in denen wir die Wirkung der Alkoholinjektion nach Halsmarkzerstörung prüften, erhielten wir zwar noch Drucksteigerung, dieselbe betrug aber nur mehr 3 – 5 mm. Hg.

Eine Tabelle III der Versuche illustriert dies :

TABELLE III.

VERS. No	INJEKTION in die	DOSIS ALKOHOL	BLUTDRUCK		PULSFREQUENZ	
			vorher	nachher	vorher	nachher
21	Jugularis	5 c.c. 20 %	22	26	156	120
22	Ohrvene	» »	18	23	108	114
23	Ohrvene	» »	18	21	153	150

Die Alkoholwirkung war also sicher als eine geringere anzusehen, als bei erhaltenem Einfluss des Zentralnervensystem aus den Kreislauf.

Wir kommen somit zu dem Ergebnis, dass sich auch nach Ausschaltung zentraler Einflüsse noch eine Drucksteigerung bei intravenöser Alkoholinjektion nachweisen lässt, dass dieselbe aber ungleich geringer ausfällt(1) als bei erhaltenen Vasomotorenzentren. Darnach scheint ein Teil der Drucksteigerung zentral bedingt zu sein, während ein anderer Anteil auf direkter Herz- oder Gefässwirkung beruhen muss.

Die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben ist demnach ein recht

(1) *Anmerkung bei der Korrektur* : Die vorliegende Arbeit enthielt ursprünglich eine eingehende Kritik der Blutdruckversuche KOCHMANN's, deren Ergebnisse zum Teil von den unsrigen abweichen. Diese Kritik ging von der Annahme aus, dass die in den Protokollen unter « Blutdruck in mm. » angegebenen Werte durch Aichung und Umrechnung der mit dem GAD'schen Manometer gewonnenen Kurven in mm. Hg. ausgedrückt sind. Wir haben die Besprechung der KOCHMANN'schen Befunde nunmehr weggelassen, weil Herr Kollege KOCHMANN mir nach Absendung des Manuscripts an die Redaktion brieflich mitgeteilt hat, dass in den von den unseren abweichenden Versuchen ein GAD'sches Manometer von ihm benutzt wurde, das nicht in mm. Hg. geaicht war. Dadurch wird es unmöglich, diese Blutdruckversuche KOCHMANN's mit den unsrigen zu vergleichen, da sich nicht festsfellen lässt, wie hoch in seinen Experimenten die Ausgangsdrucke und wie gross die Blutdruckveränderungen waren.

komplizierter Vorgang bei dem mehr als ein Angriffspunkt in Betracht kommt.

Da sich in unseren Versuchen ergab, dass ein Teil der Blutdrucksteigerung peripheren Ursprungs ist, so musste weiter untersucht werden, in wie weit diese vom Zentralnervensystem unabhängige Wirkung auf einer Veränderung der Herztätigkeit beruht und in wie weit sie auf Gefässwirkung bezogen werden muss. Das konnte nur an dem vom übrigen Gefässsystem, sowie von jedem Nerveneinfluss unabhängigen Herzen geprüft werden. Mittels der LANGENDORFF'schen Methode hat schon LOEB die Wirkung entsprechend kleiner Alkoholgaben untersucht, und, wie schon erwähnt, in einigen Versuchen in der Tat eine günstige Wirkung des Alkohols in ganz schwacher Konzentration von 0,13—03 % feststellen können. Hingegen haben BOCK(1), sowie neuerdings KOCHMANN(2) am isolierten Herz-Lungenkreislauf eine Drucksteigerung nach Alkohol nicht eintreten sehen. Es schien mir aber nicht aussichtslos, die Versuche nach dem BOCK-HERING'schen Verfahren zu wiederholen, weil die von BOCK und von KOCHMANN angewandten Alkoholgaben mit Rücksicht auf die geringe, im reduzierten Kreislauf zirkulierende Blutmenge doch recht gross gewählt waren. BOCK injizierte 1 c.c. 20 % Alkohol und mehr, KOCHMANN 6 c.c. 10 %-igen, in anderen Versuchen 9 c.c. 15 %-igen und 1—2 c.c. 20 %-igen Alkohols. Insbesondere bei der Dosierung der KOCHMANN'schen Versuche musste die sichergestellte lähmende Wirkung höherer Alkoholmengen hervortreten. Auch ich selbst erhielt mit Gaben über 0,25 c.c. absoluten Alkohols in 20 %-iger Lösung niemals Verstärkung der Herztätigkeit in dem nach BOCK-HERING hergestellten Präparate.

Nach Gaben von 0,25 oder 0,2 c.c. 20 % Alkohol entsprechend 0,05 und 0,04 gr. abs. Alk.) trat hingegen in einigen Versuchen (3 unter 7 einwandsfreien Versuchen) eine deutliche Verbesserung der Herzarbeit und dementsprechend eine Drucksteigerung bis zu 6 mm Hg. ein. Ich lasse zunächst ein derartiges Versuchsprotokoll folgen. Die Kurve soll zur Illustration des Resultates dienen.

Versuch 28.

Kaninchen, 1750 gr. Präparation nach BOCK-HERING. Nach längerer Beobachtung, während welcher der Druck konstant bei 85 mm. bleib, wurden 0,25 c.c. 20 % Alkohol in die Jugularis injiziert. Nach kurzen Absinken auf 80 mm. steigt der Druck auf 91 mm. Hg. Die Pulsfrequenz betrug vorher 108, nachher 111 Pulse. Weitere Injektionen von 0,25 c.c. 20 %-igen Alkohols, 0,25 c.c. und 0,5 c.c. Alkohol abs. ergaben darnach Drucksenkungen.

(1) JOH. BOCK a. a. O.

(2) KOCHMANN a. a. O.

Ich stelle alle technisch gelungenen(1) Versuche nach der Bock-Hering'schen Methode in der Tabelle IV zusammen. Versuch 24 und 25 zeigen auf die grossen Dosen von 0,7 und 0,5 c.c. 20 % Alkohols Absinken des Drucks, Versuch 26 auf die mittlere Dosis von 0,35 c.c. Konstantbleiben. Von den übrigen 7 Versuchen, die mit der kleinen wirksamen Dosis von 0,2—0,25 c.c. angestellt sind, zeigen drei (Vers. 27, 28 und 30) Ansteigen des Drucks auf die erste Injektion bis zu 6 mm.; im Versuch 30 stieg der Druck durch die folgenden Injektionen noch weiter, im ganzen bis um 10 mm. Hg.

TABELLE IV.

Vers. No	Injektionszeit	Dosis	Blutdruck		Pulsfrequenz	
			vorher	nachher	vorher	nachher
24	1. Injektion . . .	1/2 c.c. 20 %	80	72	138	132
	2. » nach 10'	1/2 » abs.	66	40	120	108
	3. » » 27'	1,0 » 20 %	85	80	96	96
25	1. Injektion . . .	0,7 » »	100	90	66	60
	2. » nach 5'	» » »	90	74	57	57
26	1. Injektion . . .	0,25 » »	97	101	123	123
	2. » nach 6'	» » »	102	90	120	117
27	1. Injektion . . .	0,35 » »	100	100	78	78
	2. » nach 5'	0,15 » »	100	100	78	84
28	1. Injektion . . .	0,25 » »	85	91	108	111
	2. » nach 8'	» » »	91	89	105	102
	3. » » 13'	» » abs.	93	88	96	99
29	1. Injektion . . .	0,2 c.c. 20 %	84	81	99	99
	2. » nach 5'	» » »	80	80	96	96
30	1. Injektion . . .	0,2 » »	52	53	78	78
	2. » nach 3'	» » »	53	57	78	72
	3. » » 6'	0,25 » »	57	62	75	66
31	1. Injektion . . .	0,2 » »	111	106	144	150
	2. » nach 3'	» » »	112	114	150	150
	3. » » 6'	» » »	102	110	150	144
32	1. Injektion . . .	0,2 » »	98	96	126	126
	2. » nach 3'	» » »	96	95	126	120
	3. » » 6'	» » »	95	94	120	120
33	1. Injektion . . .	0,2 » »	88	86	132	132
	2. » nach 3'	» » »	84	84	129	120
	3. » » 7'	0,25 » »	84	82	120	120

(1) Der Druck in Bock-Hering'schen Verfahren wurde in allen Versuchen während einer längeren Normalperiode beobachtet und betrug nicht unter 50 mm. Hg.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, dass kleine Alkoholmengen in einer Reihe von Fällen, aber nicht in allen eine deutliche Blutdrucksteigerung im isolierten Herz-Lungenkreislauf hervorruft d. h. die Leistung des vom Aortensystem unabhängigen Herzen zu verbessern vermögen. Ich fand dabei bei Anwendung des Bock-Hering'schen Verfahrens etwa die gleichen Mengen Alkohol für das Kaninchenherz wirksam, die bei der Durchblutung des isolierten Katzenherzens in den Versuchen Loeb's eine Verbesserung der Herztätigkeit ergab. Nimmt man nämlich mit Kochmann den Blutgehalt des Bock-Hering'schen Präparates auf 25 c.c. an, so ergibt sich bei der Verteilung von 0,25 c.c. 20 % Alkohols eine Konzentration von 0,2 %, d. i. diejenige Konzentration, innerhalb der auch Loeb erregende Wirkungen gefunden hat,

Im Gegensatz zu Kochmann, der bei gleicher Versuchsanordnung allerdings nach meistens weit höheren Alkoholgaben die günstige Wirkung auf die Herzarbeit in Abrede stellt, halten wir es durch diese Versuche und durch die Resultate Loeb's an dem nach Langendorff durchbluteten Herzen für erwiesen, dass ein Teil der nach kleinen Alkoholgaben beobachteten Blutdrucksteigerung auf Herzwirkung beruht. Wir sind aber weit davon entfernt, die ganze Blutdruckveränderung ausschliesslich auf das Herz zu beziehen, wie dies Hascovec tut. Vielmehr ist es der Zweck dieser Untersuchung auf die zahlreichen Faktoren hinzuweisen, die an der geringen Blutdrucksteigerung beteiligt sein können.

Wenn nach unseren Versuchen ein Teil der peripheren Blutdruckwirkung auf das Herz zurückgeführt werden kann, so ist damit nicht ausgeschlossen, ob daneben am unversehrten Tiere eine direkte Verengerung der von der Injektion betroffenen Gefässgebiete an dem Effekt der intravenösen Injektion beteiligt ist. Diese Frage ist noch weiter zu entscheiden.

Es muss ferner bei der Blutdrucksteigerung nach intravenöser Alkoholinjektion auch auf eine Mitwirkung zentraler Einflüsse geschlossen werden, da die Blutdrucksteigerung nach Ausschaltung der Vasomotorenzentren geringer ausfällt als bei erhaltener zentraler Innervation. Dabei kann es sich um eine flüchtige erregende Wirkung kleiner Alkoholgaben auf die gefässverengernden Zentren handeln. Aber auch eine indirekte reflektorische Wirkung könnte mit im Spiele sein, da der Alkohol bei jeder Applikationsart die sensibeln Gewebselemente reizt, mit denen er in Berührung kommt. Auch für die zweifellose Erregung des Respirationszentrums durch Alkohol (Binz : Weingeist als Arzneimittel. Centralbl. f. inn. Med., 1891, S. 1) hat man derartige reflektorische



Reizwirkungen vom Orte der Einführung aus verantwortlich machen wollen. [JAQUET (1).] Gegen eine solche Auffassung spricht aber die lange Dauer der erregenden Respirationswirkung, die sich auch bei der Injektion des Alkohols in die Venen geltend macht. In diesem Falle wirkt der Reiz auf die sensibeln Elemente der Gefässwand nur sehr kurze Zeit ein : dennoch dauert die Zunahme der Atemgrösse lange Zeit an. Die Blutdruckwirkung bei intravenöser Alkoholinjektion ist hingegen eine sehr flüchtige und lässt viel eher an reflektorische Beeinflussung der Vasomotorenzentren denken. Doch schliesst die Flüchtigkeit der Wirkungen die anderen bisher erörterten Faktoren nicht etwa als Ursachen aus, da die einmalige kleine Alkoholdosis bei der intravenösen Injektion rasch aus dem Blute verschwindet.

Dass aber auch bei der intravenösen Injektion Reflexe auf das Vasomotorenzentrum vom Gefässendothel aus stattfinden und unter Umständen zur Blutdrucksteigerung führen können, dass ergibt sich aus folgenden Versuchen, in denen nach dem Verfahren HEGER's (2) geprüft wurde, ob der Alkohol bei in der Injektion peripherwärts in eine Arterie Druckänderungen auslöst. Injiziert wurde in die Art. femoralis. Das Blut floss dabei aus der zugehörigen Vene frei aus. Es konnte demnach von der Alkoholgabe eine wirksame Menge nicht in den übrigen Kreislauf gelangen. Immer zeigten sich Reflexwirkungen der Alkoholinjektion aus dem Kreislauf; meist waren es Drucksenkungen, mitunter aber sprach sich der Reflex auch in einer der Drucksenkung nachfolgenden Steigerung über die Norm aus. Die Resultate waren also die gleichen, wie sie HEGER mit anderen reizenden Stoffen (Argentum nitricum, Nikotin) erhalten hat.

Ein Versuchsbeispiel und die Tabelle V der nach diesem Verfahren angestellten Versuche ergeben alle näheren Daten.

Versuch 85.

Kaninchen, 1800 gr. Urethannarkose, Blutdruck von der Karotis. Präparation der Arteria und Vena femoralis unterhalb des POUPART'schen Bandes. In die Arterie wird peripheriewärts eine Kanüle eingeführt und die Vene durchschnitten, damit kein Alkohol von der Injektionsstelle aus in den allgemeinen Kreislauf gelangt. Nach eingetretener Konstanz des Blutdrucks (92 mm. Hg., Puls 276) Injektion von 1 c.c. 20 % Alkohol. Sofort nach Beendigung der Injektion sinkt der Blutdruck auf 88 mm. und steigt dann rasch auf 103 mm. bei 282 Pulsen. Etwa 3 Minuten später wird die gleiche Alkoholdosis

(1) JAQUET : Archives internationales de Pharmacodynamie, Bd. II, S. 107. 1895.

(2) HEGER : Beträge zur Physiologie, Karl Ludwig gewidmet. Leipzig, 1887, S. 193.

injiziert, der Blutdruck steigt wieder von 92 auf 102 mm. nach vorheriger Senkung auf 88. Die Pulszahl bleibt dabei unverändert.

TABELLE V.

VERS. No	DOSIS	BLUTDRUCK			PULSFREQUENZ	
		vorher	primäre Senkung auf	Ansteigen auf	vorher	nachher
35	1 c.c. 20 %	92	88	103	276	282
	1 » »	95	88	101	276	276
36	5 » »	100	92	112	252	252
37	1 » »	106	94	112	252	252
38	1 » »	124	—	124	164	164
39	1 » »	112	100	112	276	276
40	1 » »	100	78	100	276	270
41	1 » 30 %	115	94	115	330	324

In den Versuchen No 35, 36 und 37 erinnerte der Verlauf der reflektorischen Druckänderung (primäre Drucksenkung und darauf folgende flüchtige Steigerung um 10—12 mm. Hg.) ganz an die bei den Normalversuchen erhaltenen Kurven Da wir aber ebensooft auch nur reflektorische Drucksenkungen bei derselben Versuchanordnung erhielten, so lässt es sich nicht mit Bestimmtheit entscheiden, ob derartige Reflexe bei der Blutdrucksteigerung nach intravenöser Alkoholinjektion eine Rolle spielen.

Unsere Versuche zeigen, wie zahlreiche Faktoren bei der Analyse der geringen nach Alkoholinjektion eintretenden Blutdrucksteigerung in Betracht zu ziehen sind. Die sicher gestellten Beobachtungen lassen sich dahin zusammenfassen :

1. Bei intravenöser Injektion von 0,2—1,0 c.c. Alkohol erhält man an Kaninchen eine vorübergehende *Blutdrueksteigerung* von 10—30 mm. Hg. und von wenigen Minuten Dauer, gleichgiltig ob der Alkohol in 5 %-iger oder konzentrierterer Lösung eingeführt wird.

2. Kochmann hat vermutet, dass diese bereits von ihm beschriebene Drucksteigerung auf einer Gefässverengerung beruht, die ausschliesslich auf das Splanchnikusgebiet beschränkt sei und deren Angriffspunkt die sympathischen Ganglien der Eingeweidegefässe sein sollten. Wir konnten diese Beobachtung nicht bestätigen, denn der Blutdruck stieg auch nach Ausschluss des Splanchnikusgebietes in gleicher Weise an.

3. Nach Ausschaltung zentraler Einflüsse (Halsmarkdurchschneidung)



ist die Wirkung der intravenösen Alkoholinjektion noch nachweisbar, sie ist aber geringer als in den Normalversuchen Diese periphere Drucksteigerung ist nach Versuchen am Herzlungenkreislauf in Uebereinstimmung mit den Versuchen Loeb's am isolierten Herzen auf eine zwar inkonstante aber mitunter einwandsfreie nachweisbare Verbesserung der Herztätigkeit zu beziehen. Ob dabei auch eine direkte periphere Gefässverengerung eine Rolle spielt, ist noch nicht entschieden.

4. Ein anderer Anteil der durch den Alkohol erzeugten Drucksteigerung hat seinen Angriffspunkt im Zentralnervensystem. Dabei ist die Wirkung entweder als eine direkte anzusehen oder auch als eine reflektorische, da der Alkohol nach Art anderer reizender Stoffe vom Gefässendothel aus auf die Vasomotorzentren wirken kann.

5. Alles in allem sehen wir, wie zahlreiche Forscher, dass der Alkohol in *kleinen* Gaben den Blutdruck *steigert,* in *grossen* ihn *herabsetzt.* Beim krankhaft geschwächten Herzen dürfte das noch deutlicher hervortreten.

Heidelberg, November 1905.

Les principes purgatifs de la Rhubarbe de Chine (1)

PAR

E. GILSON,
Professeur à l'Université de Gand.

Historique.

Parmi les médicaments dont l'usage est mentionné dans les documents historiques de l'antiquité, il en est fort peu qui aient conservé une place importante dans l'arsenal thérapeutique des temps modernes.

Seules quelques drogues jouissant de propriétés spéciales, bien nettes, et d'une efficacité incontestable, ont résisté aux transformations que les méthodes de la médecine ont subies au cours des siècles, et à la sélection que l'observation et l'expérimentation scientifiques, ne cessent d'opérer dans l'ensemble des moyens proposés pour guérir.

La rhubarbe est au nombre de ces rares privilégiées. Elle était usitée chez les Chinois dans les temps les plus reculés, il en est déjà fait mention dans un ouvrage nommé Pen-King, qui est attribué à l'empereur Shen-Nung, le père de l'agriculture et de la médecine chinoise, qui régnait 2700 ans environ avant Jésus-Christ (2). Elle a été décrite par DIOSCORIDE, par PLINE et par d'autres naturalistes et médecins de l'antiquité, qui connaissaient parfaitement ses propriétés.

Elle fut également très employée pendant le moyen-âge. Il en est fréquemment question, non seulement dans les écrits des médecins, mais encore dans ceux des commerçants et des voyageurs, qui témoignent qu'elle joua un grand rôle dans les rapports commerciaux établis, à cette époque,

(1) Mémoire déposé à l'Académie royale de Médecine de Belgique pour l'obtention du prix Alvarenga, le 15 janvier 1905.

(2) BRETSCHNEIDER : Chinese Botanical Woorks. Foochow, 1870; FLUCKIGER et HANBURY : *Histoire des drogues d'origine végétale*. T, II, p. 197.



entre l'Europe et l'Asie. Enfin, de nos jours, elle compte encore parmi les drogues végétales les plus employées; son usage s'est répandu partout et son commerce est des plus important.

Une drogue, aussi anciennement et aussi universellement connue et appréciée, ne pouvait manquer d'attirer l'attention des chimistes, et en réalité il n'en est peut-être pas une, qui ait été l'objet d'un nombre aussi considérable de travaux. Cependant, malgré toutes les savantes recherches qui ont été faites jusqu'à ce jour, on n'est pas encore parvenu à en isoler le ou les principes purgatifs.

C. NEUMANN (1), dans son traité « Chymia medica », publié en 1752, nous apprend qu'à cette époque de nombreux auteurs avaient déjà étudié la rhubarbe, et il nous dit que tous ceux qui l'ont fait d'une façon rationnelle, ont toujours considéré qu'il y existait deux classes de principes, les uns astringents, les autres laxatifs.

Quant à l'auteur, il est d'avis que le principe purgatif de la rhubarbe est facilement volatil. Les principales raisons qu'il fait valoir à l'appui de cette opinion, c'est d'abord, que la rhubarbe ancienne est moins active que la rhubarbe fraîche, et ensuite, qu'une ébullition prolongée avec de l'eau lui fait perdre une partie de ses propriétés purgatives.

Cette curieuse erreur d'interprétation paraît devoir être attribuée à l'influence des idées régnant à l'époque de NEUMANN. En effet, nous comprenons difficilement aujourd'hui qu'il ne soit pas venu à la pensée de l'auteur, que les principes purgatifs pouvaient être profondément altérés, par l'action de la chaleur et du temps.

LUDWIG (2) a très bien résumé, en 1864, dans les « Archiv der Pharmacie », les résultats des recherches dont la rhubarbe avait été l'objet jusqu'à cette date. Nous pouvons donc nous dispenser de faire l'historique des travaux de cette période, et cela d'autant plus, que si ces travaux sont nombreux, (il y en a une quarantaine,) la plupart sont absolument dépourvus d'intérêt aujourd'hui. Nous nous bornerons, par conséquent, à signaler les faits les plus importants, renvoyant les lecteurs, que les détails intéressent, au mémoire de LUDWIG, dans lequel ils trouveront tous les renseignements désirables.

Différents auteurs et notamment HENRY (3), avaient constaté la présence

---

(1) CASPAR NEUMANN : Chymia medica, 1752, Bd. II, 3. Theil d. 65.

(2) LUDWIG : *Die chemischen Untersuchungen über die Rhabarber*. Arch. der Pharmacie, 1864, S. 193.

(3) HENRY : Journal de Physique. T. 84, p. 344.

dans la rhubarbe d'une matière colorante jaune spéciale, la rhabarbérine. Celle-ci a été obtenue la première fois à l'état cristallisé par GEIGER(1) qui la nomma, jaune de rhubarbe (Rhabarbergelb).

Un produit analogue, sinon identique, a été préparé par BRANDES(2) en extrayant la rhubarbe par l'éther et en distillant la solution. Ce produit se combinant aux alcalis, l'auteur crut devoir le considérer comme un acide et le désigna sous le nom d'acide rhabarbérique. D'accord en cela avec GEIGER et DULK(3), BRANDES considère ce corps comme le principe purgatif de la rhubarbe.

SCHLOSSBERGER et DÖPPING(4) ayant constaté une grande similitude de propriétés entre le corps cristallin jaune de la rhubarbe et l'acide chrysophanique, qui avait été extrait l'année précédente d'un lichen, le *Parmelia parietina,* par ROCHLEDER et HELDT(5) conclurent à l'identité de ces deux produits.

C'est à partir de cette époque que l'acide chrysophanique fut considéré, par la plupart des auteurs, comme le principe le plus important de la rhubarbe.

Nous pensons cependant qu'il n'est pas inutile de faire observer ici, que ce que l'on désignait alors sous le nom d'acide chrysophanique était loin d'être un corps pur, c'était un mélange, en proportions variables, de différents oxyméthylanthraquinones. C'est donc à tort que beaucoup d'auteurs, de nos jours encore, considèrent les noms de rhabarbérine, acide rhabarbérique, rhéine, comme des synonymes ou d'anciennes dénominations de l'acide chrysophanique.

En 1857, WARREN DE LA RUE et HUGO MULLER(6) ont fait faire un progrès sensible à l'étude chimique de la rhubarbe, en démontrant qu'elle contenait, à côté de l'acide chrysophanique, un corps voisin qu'ils nommèrent émodine.

---

(1) GEIGER : Handbuch der Pharmacie, 4. Auflage, 1833, Bd. I, S. 908.

(2) BRANDES : *Ueber den Farbstoff der Rhabarberwurzel.* Annal. der Pharmacie, 1834, Bd. IX, S. 85; *Beitrage zur chemischen Kenntniss der Rhabarberwurzel.* Archiv der Pharmacie, 1836, 2. R. Bd. VI, S. 11.

(3) DULK : *Ueber den eigenthumlichen Bestandtheil der Rhabarber.* Archiv der Pharmacie, 1839, I. S. 26-42.

(4) SCHLOSSBERGER und DÖPPING : *Chemische Untersuchung der Rhabarberwurzel.* Ann. der Chem. u. Pharm. 1844, Bd. 50, S. 196—223.

(5) ROCHLEDER und HELDT : Ann. der Chem. u. Pharm. Bd. 48, S. 13. Oct. 1843.

(6) WARREN DE LA RUE und HUGO MULLER : Chem. Soc. Quart. Journ. X, 298. Pharm. J. Trans. XVII, 572; Journ. für prakt. Chem. 73, 433; Kopp. Mill's Jahresber. f. 1857, S. 516.



KUBLY[1] a étudié principalement le principe astringent et le principe amer de la rhubarbe. Il a isolé deux produits : l'acide rhéotannique et le chrysophane. Ce dernier, qui possède une sauveur amère, serait, d'après l'auteur, un glucoside de l'acide crysophanique, mais la description qu'il en donne et les résultats de ses combustions démontrent surabondamment, qu'il n'a eu en mains qu'un mélange complexe. Cela a été en outre prouvé par HUNKEL[2] qui, ayant préparé le chrysophane de KUBLY, a constaté que par hydrolyse ce produit ne donnait que de petites quantités d'acide chrysophanique. Il le considère comme un mélange de substances amères, peut-être d'un peu de glucoside, d'un sucre et d'autres substances.

KUBLY est d'avis que la rhubarbe, les feuilles de séné et l'écorce de bourdaine contiennent un principe purgatif identique ou analogue; ce doit être un acide soluble dans l'eau et facilement décomposable. Tel est également l'opinion de DRAGENDORFF[3] qui considère ce produit comme de l'acide cathartique.

En extrayant continuellement et pendant trois mois, de la rhubarbe en poudre par l'éther, O. HESSE[4] a obtenu, non seulement les oxyméthylanthraquinones qu'on en avait isolé jusqu'à cette époque, à savoir : l'acide chrysophanique et l'émodine, mais encore un nouveau produit qu'il nomme rhéine, et qui est d'aprés lui le tétraoxyméthylanthraquinone. Il existe donc une relation étroite entre ces corps, puisque l'acide chrysophanique est le dioxyméthylanthraquinone, comme l'ont démontré LIEBERMANN et O. FISCHER[5], tandis que l'émodine est le trioxyméthylanthraquinone, comme l'a prouvé LIEBERMANN[6].

L'auteur considère comme probable, que les oxyméthylanthraquinones de la rhubarbe se forment par oxydation d'un produit, qui n'a pas encore été isolé. Il est disposé à admettre que le chrysophane de KUBLY est de la rhéine impure. Il constate aussi que le principe purgatif de la rhubarbe est encore inconnu.

O. HESSE rappelle en outre qu'il a démontré ailleurs[7], que l'acide

---

(1) KUBLY : *Chemische Studien der Rhabarberwurzel.* Arch. d. Pharm., 1868, S. 7.

(2) HUNKEL : *Contribution to the chemistry of rhubarb.* Pharm. Arch. Vol. 3, Nov. 1900.

(3) DRAGENDORFF : Pharm. Zeitschr. f. Russl. 1878, p. 65 u. 97; Jahresber. d. Pharm. 1878, S. 75.

(4) O. HESSE : Pharm. Journ. Trans. 1895, p. 325.

(5) LIEBERMANN und O. FISCHER : *Ueber Chrysophansäure.* Ber. d. d. Chem. Ges. 8., 1875, S. 1102.

(6) LIEBERMANN : *Ueber Emodin.* Ber. d. d. chem. Ges. 8, 1875, S. 973.

(7) O. HESSE : *Ueber einige Flechtenstoffe.* Liebieg's Annalen, Bd. 284, 1894, S. 157.

chrysophanique véritable, c'est-à-dire celui qui a été extrait du *Physcia parietina*, par ROCHLEDER et HELDT, n'est pas identique à celui qui a été isolé de la rhubarbe ou plus exactement, que le produit du *Physcia* n'est pas un dioxyméthylanthraquinone.

Dans une communication préliminaire sur les principes actifs de la rhubarbe, communication qui a paru en juin 1898 (1), nous avons démontré l'existence dans cette drogue d'un glucoside de l'acide chrysophanique et cela par la meilleure, sinon par la seule méthode irréprochable, c'est-à-dire en l'isolant à l'état cristallisé; car la constatation du fait, que la rhubarbe dont on a enlevé les oxyméthylanthraquinones libres par dissolution, donne de nouvelles quantités de ces produits après ébullition avec un acide, ne prouve pas, nécessairement, qu'ils s'y trouvaient sous la forme de glucosides.

On ne saurait être trop prudent avant de conclure à l'existence d'un corps si on ne l'a pas isolé; nous aurons l'occasion de le prouver au courant de ces recherches mêmes. Rappelons, à ce propos, les discussions auxquelles a donné lieu la composition chimique du tannin de la noix de galle, composition qui du reste n'est pas encore définitivement établie aujourd'hui, et cela principalement parce qu'on n'a pas isolé de produit pur, et parce qu'un mélange de sucre et d'acide digallique donne, par hydrolyse, les mêmes produits de dédoublement qu'un glucoside des acides gallique ou digallique.

Dans la même note, nous avons prouvé que l'émodine et la rhéine se trouvaient dans la rhubarbe à l'état de combinaison dédoublable par ébullition avec les acides dilués. Il était dès lors très probable que, comme l'acide chrysophanique, elles y existaient à l'état de glucosides. Enfin, nous avons esquissé une méthode de dosage des oxyméthylanthraquinones, basée sur leur mise en liberté par ébullition avec les acides dilués.

TSCHIRCH (2) ayant reconnu que la réaction de BORNTRAEGER était due aux oxyméthylanthraquinones, constata ensuite que cette réaction était fournie par les drogues purgatives que KOBERT classe sous la dénomination de « purgatifs spécifiques dépourvus d'actions secondaires inflammatoires ». On savait du reste, depuis plus ou moins longtemps, que les plus

(1) E. GILSON : *Les principes actifs de la Rhubarbe.* Communication préliminaire. Revue Parm., juin 1898.

(2) TSCHIRCH : Ber. d. Pharm. Ges. 1898, p. 176; Arch. d. Pharm., 1898—1899 — 1900. Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm., 1898—1900; Verhandl d. Münchener Naturforschervers. 1899. Congrès international de pharmacie. Paris, 1900.



importantes de ces drogues, la rhubarbe, le séné, les écorces de bourdaine et de cascara-sagrada, contenaient des oxyméthylanthraquinones et PEDERSEN(1), un élève de TSCHIRCH, avait reconnu récemment, que l'aloes contenait de l'émodine et pouvait en produire dans certaines conditions. C'est ainsi que TSCHIRCH fut amené à penser que l'action purgative spéciale des drogues dont nous venons de parler, devait être attribuée aux oxyméthylanthraquinones, et surtout à des dérivés contenus dans ces drogues et capables, en se dédoublant dans l'intestin, de mettre d'une façon continue, de petites quantités d'oxyméthylanthraquinones en liberté.

Pour vérifier l'exactitude de cette hypothèse, il établit avec ESSLEMONT(2) que l'acide chrysophanique et l'émodine jouissaient de propriétés purgatives, confirmant ainsi d'une manière définitive l'opinion de différents auteurs, notamment d'AWENG(3).

TSCHIRCH est d'avis que l'action purgative des oxyméthylanthraquinones tient à l'existence d'un enchaînement d'atomes particulier, et il nomme « eccoproticophore » le groupement producteur de l'action purgative. On n'est pas encore parvenu aujourd'hui(4) à déterminer le groupe eccoproticophore ou l'enchaînement nécessaire des atomes pour rendre le corps « eccoproticogène » (purgatif). Tout ce qu'on peut dire, c'est qu'un noyau quinonique est nécessaire, comme l'a démontré BRISSEMORET(5).

Dans une étude comparée des rhubarbes de Chine, d'Autriche et d'Angleterre et de produits voisins (Racines des *Rumex Nepalensis, palustris, obtusifolius* et de la chrysarobine). O. HESSE(6) prétend avoir retrouvé dans la rhubarbe de Chine, à côté de l'acide chrysophanique de l'émodine et de la rhéine, deux produits qui n'avaient pas encore été signalés à savoir l'acide méthylchrysophanique $C_{16}H_{12}O_4$ et le rhabarbérone $C_{15}H_{10}O_5$.

Toutefois l'auteur n'a pas isolé l'acide méthylchrysophanique, il a simplement constaté la présence d'un groupement méthoxyle par la méthode de ZEISEL.

---

(1) PEDERSEN : *Beiträge zur Kenntnis der Aloe.* Arch. der Pharm. 1898, p. 200.

(2) ESSLEMONT : Arch. f. exp. Path. Leipzig, 1899.

(3) AWENG : Journal Suisse de Chimie et de Pharm. 1898, No 40, p. 477.

(4) TSCHIRCH : *Les drogues contenant de l'oxyméthylanthraquinone et la détermiuation de leur valeur.* Journ. Suisse de Chimie et de Pharm., 1904, nos 20 et 21.

(5) BRISSEMORET : *Le groupement fonctionnel eccoproticophore de quelques purgatifs organiques.* Bull. des sciences pharmacolog. 1903, p. 17.

(6) O. HESSE : *Ueber Rhabarberstoffe und damit verwandte Körper.* Liebig's Annalen. 1899, Bd. 309, S. 32.

HUNKEL (1) a confirmé l'existence dans la rhubarbe, du glucoside cristallisé que nous avons isolé en 1898 (2). Il l'a obtenu par une méthode à l'acétone analogue à celle que nous avons décrite. D'après l'auteur ce glucoside fournit toujours, par hydrolyse, à côté de l'acide chrysophanique, de l'émodine et peut être de la rhéine, ce qui indique la présence de glucosides de ces oxyméthylanthraquinones, et il affirme qu'il n'y a pas moyen de les séparer par cristallisation. Comme nous le verrons plus loin, c'est là une erreur, on peut arriver à avoir un glucoside ne contenant plus ni émodine ni rhéine, par simple cristallisation, mais il faut faire cristalliser le produit un très grand nombre de fois, jusqu'à ce qu'il ne se dissolve plus du tout dans le carbonate de sodium.

Nous avions dit du reste, dans notre note, que les produits de l'hydrolyse du glucoside que nous avions réussi à isoler, étaient insolubles dans le carbonate de sodium, ce qui démontre qu'ils ne contenaient ni émodine ni rhéine.

HUNKEL a prouvé aussi que le chrysophane de KUBLY est un mélange des plus complexe.

AWENG (3) étudie simultanément depuis plusieurs années, les écorces de bourdaine et de cascara sagrada, ainsi que le séné et la rhubarbe.

Il a publié déjà un nombre considérable de notes et quoiqu'il ait dépensé une grande somme de travail, il n'a guère réussi à faire avancer la question. Cela tient, en partie tout au moins. à ce qu'il n'a pas isolé un seul corps pur et à ce qu'il considère, ou paraît considérer comme tels des produits qui sont manifestement des mélanges. De plus, pour la rhubarbe, il ne tient pas compte des tannoides. Il n'est pas surprenant que dans ces conditions il ait dû modifier plusieurs fois sa manière de voir.

AWENG estime qu'il existe dans la rhubarbe deux classes de glucosides.

Les uns sont solubles dans l'eau, ce sont les glucosides primaires, les autres y sont insolubles, ce sont les glucosides secondaires.

Il y a deux glucosides primaires: l'un l'acide frangulique, se dédouble par hydrolyse en sucre et deux produits, la frangularhamnétine et un corps insoluble dans tous les dissolvants, sauf dans les alcalis qui le

---

(1) HUNKEL : *Contribution to the chemistry of rhubarb.* Pharm. Arch. Nov. 1900, p. 201.

(2) E GILSON : l c.

(3) AWENG : Journ. de Pharm. f. Els-Lothr. 1897, p. 183. — Journ. Suisse de Chem. et Pharm. 1898, p. 445. — Pharm. Centralbl., 1899, S. 323. — Apoth. Ztg., 1899, N° 99, S. 747; 1900, N° 63, S. 537, N° 98, S. 853; 1901, N° 29, S. 257, N° 61, S. 538. — Pharm. Centralh. N° 31, 1901, S. 467. — Apoth. Ztg., 1901, N° 93, S. 829; 1902, N° 49, S. 422;. N° 44, S. 372.



dissolvent en donnant un liquide jaune, comme la frangularhamnétine.

L'autre, le glucoside double, se scinde par ébullition de sa solution alcoolique additionnée d'acide acétique, en acide frangulique et pseudo-franguline. Celle-ci est également un glucoside, par dédoublement elle fournit de l'émodine. La gélatine précipitant le glucoside double de sa solution, l'auteur estime qu'il existe dans la rhubarbe à l'état de combinaison avec le tannin.

Les glucosides secondaires qui sont insolubles dans l'eau, sont solubles dans les alcalis, par hydrolyse ils donnent du sucre, de l'acide chrysophanique, de l'émodine et de la frangularhamnétine.

TSCHIRCH et HEUBERGER(1) ont fait une analyse méthodique de la rhubarbe en épuisant son extrait alcoolique successivement par l'éther, l'acétone, un mélange de benzène et d'alcool et enfin par l'eau. La rhubarbe épuisée à l'alcool a été ensuite extraite par l'eau additionnée de 5 °/o d'ammoniaque. Les auteurs ont confirmé ainsi l'existence dans la rhubarbe de deux groupes de principes : les tannins ou tannoides qu'ils appellent rhéotannoglucosides, et les glucosides des oxyméthylanthraquinones, qu'ils appellent rhéoanthraglucosides. Ils n'ont isolé aucun de ces produits à l'état pur.

Ils ont en outre signalé la présence dans la rhubarbe d'une nigrine, la rhéonigrine.

D'après TSCHIRCH les nigrines sont des produits noirs, amorphes insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le toluène, le chloroforme et l'acide acétique glacial, solubles dans les alcalis. Ils les considèrent comme des produits de polymérisation des oxyméthylanthraquinones ou de leurs glucosides.

Dans une étude(2) sur les tannoides de la rhubarbe de Chine, nous avons démontré que ceux-ci avaient une composition très complexe et très intéressante, en effet nous en avons isolé trois corps bien définis dont deux étaient inconnus. Ce sont :

1° La glucogalline, glucoside se dédoublant par hydrolyse en d. glucose et acide gallique.

2° La tétrarine, glucoside particulièrement intéressant fournissant par hydrolyse quatre produits définis, du d. glucose, de l'acide gallique, de

(1) TSCHIRCH und HEUBERGER : *Untersuchungen über den chinesischen Rhabarber.* Journ. Suisse de Chem. et Pharm. N° 25, 1902, p. 282; Arch. der Pharm. 1902, S. 596.

(2) E. GILSON : *De la présence des acides gallique et cinnamique dans la rhubarbe de Chine.* Revue Pharm. juillet 1902; *Contribution à l'étude des tannoides. Les tannoides de la rhubarbe de Chine.* Bull. de l'Acad. Royale de Médecine de Belgique, séance du 27 décembre 1902.

l'acide cinnamique et de la rhéosmine, corps qui n'avait pas encore été isolé jusqu'à ce jour.

3° Une catéchine identique à celle que l'on a extraite du cachou. La catéchine se transformant facilement en acide cachoutannique, qui l'accompagne toujours dans les drogues, on doit admettre que la racine de rhubarbe sèche en contient également plus ou moins, suivant les circonstances.

Les tannoides de la rhubarbe de Chine ne sont donc pas constitués exclusivement par des glucotannoides, comme on l'avait cru jusque dans ces derniers temps.

Dans une note ultérieure (1) nous avons fait connaître, que la racine de rhapontique contenait un glucoside spécial, la ponticine, qui se dédouble par hydrolyse en pontigénine et glucose.

La ponticine trouvera vraisemblablement sa place parmi les glucotannoides. Elle paraît remplacer dans la racine de rhapontique, les tannoides qui ont été isolés de la rhubarbe de Chine.

Nous avons également pu extraire de la rhapontique des glucosides jaunes cristallisés dérivants des oxyméthylanthraquinones.

Il nous reste à signaler, pour terminer, les recherches de TSCHIRCH (2) et EYKEN (3) sur les racines et rhizomes des *Rheum palmatum B. Tanguticum* et *Rheum officinale* cultivés à Berne, dans le but de déterminer l'espèce qui fournit la rhubarbe de Chine. Dans la partie chimique de leur travail, les auteurs ont recherché les oxyméthylanthraquinones et ils ont constaté que les rhizomes du *Rheum palmatum* contenaient tous les dérivés dont la présence a été signalée dans la rhubarbe de Chine à savoir : l'acide chrysophanique, l'acide méthylchrysophanique, l'émodine, l'isoémodine et la rhéine, et que les racines et rhizomes du *Rheum officinale* renfermaient les mêmes dérivés de l'anthraquinone, à l'exception toutefois, de l'émodine fondant à 250° dont ils n'ont pu constater la présence.

Aperçu de l'état de la question.

Dans les pages qui précèdent nous avons résumé, aussi fidèlement que possible, les principaux travaux dont la rhubarbe a été l'objet. Cet

(1) E. GILSON : *Sur un nouveau glucoside, la ponticine.* Bull. de l'Académie royale de Médecine de Belgique, 28 mars 1903.

(2) TSCHIRCH : *Studien über den Rhabarber und seine Stammpflanze.* Separatabdruck aus der Festschrift Hofrat Prof. D. August Emil Ritter Vogl von Fermheim. Wien 1904.

(3) EYKEN : *Onderzoek van in Bern gecultiveerde rhubarber.* Pharm. Weekblad, 1904, N° 9, p. 178.



exposé ayant pris, par la force même des choses, un développement considérable, nous croyons qu'il n'est pas superflu d'indiquer brièvement ici l'état actuel de la question.

Lorsque nous avons entrepris l'étude de la rhubarbe, c'est-à-dire au commencement de 1898, nos connaissances relatives à sa composition chimique étaient encore bien rudimentaires. A cette époque on avait constaté la présence dans cette drogue de produits de la nature des tannins, et on en avait isolé à l'état plus ou moins pur, trois corps, l'acide chrysophanique, l'émodine et la rhéine. On savait de plus, que tout au moins pour une bonne part, ces oxyméthylanthraquinones n'existaient pas à l'état libre ou n'étaient pas préformés dans la rhubarbe. D'après certains auteurs, ils se formaient par hydrolyse de glucosides, d'après d'autres au contraire, ils prenaient naissance par oxydation d'un corps qui n'avait pas encore été isolé.

Quant à l'action purgative de la rhubarbe, elle avait été attribuée à des produits divers, dont plusieurs sont manifestement des mélanges de composition très complexe, tel l'acide cathartique de KUBLY et DRAGENDORFF. Notons cependant que de nombreux auteurs tels que GEIGER, DULK, BRANDES, SCHROFF, KOBERT, etc. avaient attribué cette action spéciale à l'acide chrysophanique, ou à des mélanges de corps jaunes qui sont, comme l'avaient démontré LIEBERMANN et FISCHER, des oxyméthylanthraquinones.

Les points les plus intéressants n'étaient donc pas élucidés et trois questions importantes se posaient.

1° Quelle est la nature des tannoides contenus dans la rhubarbe de Chine?

2° A quels principes doit-elle ses propriétés purgatives?

3° Sous quelle forme les dérivés du méthylanthraquinone s'y rencontrent-ils?

Pour résoudre ces questions d'une façon définitive, il n'y avait, à notre avis, qu'une seule méthode irréprochable : il fallait isoler à l'état pur et étudier les principaux constituants de la rhubarbe.

La première de ces questions a été résolue de cette façon par nous[1], dans notre travail sur les tannoides de la rhubarbe de Chine. Quant à la seconde, elle en est actuellement encore à peu près au point où nous l'avons laissée par la publication de notre communication préliminaire sur les principes actifs de la rhubarbe[2].

---

(1) E. GILSON : Bull. de l'Académie royale de Médecine de Belgique. Séance du 27 décembre 1902.

(2) E. GILSON : Revue Pharm. T. V. juin 1898.

En effet, depuis cette époque, on n'a plus isolé de corps pur. Toutefois les travaux d'AWENG et de TSCHIRCH qui ont définitivement établi, que l'acide chrysophanique et l'émodine jouissaient de propriétés purgatives, combinés avec la découverte que nous venions de faire du glucoside de l'acide chrysophanique, permettaient de prévoir que l'action purgative de la rhubarbe était due, tout au moins en partie, à des glucosides dérivés des oxyméthylanthraquinones.

Pour vérifier cette hypothèse, il fallait donc chercher à isoler les glucosides

Enfin, pour résoudre la troisième question, il fallait s'efforcer d'obtenir les dérivés du méthylanthraquinone inaltérés, c'est-à-dire tels qu'ils se trouvent dans la rhubarbe.

C'est là le but des recherches dont nous publions aujourd'hui les résultats.

Premières recherches.

Nos premières recherches ont été faites avec du produit obtenu, d'abord par la méthode que nous avons décrite précédemment(1), puis par le procédé suivant qui en diffère quelque peu.

La rhubarbe en poudre, introduite dans un percolateur, est extraite à trois reprises par l'acétone à froid, ce qui la débarrasse d'une bonne partie des tannoides. La poudre, encore humectée d'acétone, est placée ensuite dans un extracteur et épuisée à l'acétone bouillant. On filtre les solutions chaudes, puis on les abandonne au repos. Après plusieurs jours, on recueille sur un filtre le précipité jaune qui s'est formé, on le lave à l'acétone, on le sèche et on le pulvérise. On l'épuise alors, à plusieurs reprises, par l'éther acétique bouillant jusqu'à ce que celui-ci ne dissolve presque plus rien. Par refroidissement des solutions dans l'éther acétique, il se forme un précipité jaune que l'on recueille sur un filtre, que l'on sèche et que l'on fait finalement cristalliser dans l'alcool méthylique.

On peut encore obtenir une nouvelle quantité de produit, en dissolvant dans l'alcool méthylique, la portion insoluble dans l'éther acétique et en précipitant cette solution par trois volumes d'éther. Il suffit alors de distiller l'éther et une partie de l'alcool méthylique pour voir cristalliser les glucosides par refroidissement du liquide. Le produit obtenu par ce deuxième procédé, est quelque peu différent de celui qui a été préparé par dissolution dans l'éther acétique, il est en effet un peu plus soluble dans les solutions de carbonate de sodium.

---

(1) E. GILSON : *Les principes actifs de la rhubarbe.* Revue Pharm., juin 1898.



Pour préparer des corps purs avec ce produit, que nous considérions comme un mélange de glucosides, nous avons essayé d'abord d'obtenir une séparation par cristallisation. A la suite de nombreux essais, nous nous sommes arrêté à l'emploi de l'alcool méthylique comme dissolvant. Après plusieurs semaines de cristallisations journalières dans ce liquide, nous avons obtenu un corps insoluble dans les solutions de carbonate de sodium et dont les produits de dédoublement étaient également insolubles dans ces solutions. Ce corps était identique à celui que nous avons décrit précédemment.

Cependant, après un certain temps, nous avons constaté, que par cristallisation on n'effectuait pas une simple séparation, mais que le produit se modifiait au courant de cette opération, qu'il devenait moins soluble et qu'il donnait lieu à la formation de petites quantités d'un corps rougeâtre insoluble.

Puisque le produit que nous avions en mains était très altérable et qu'il se transformait déjà par cristallisation, nous n'avions aucune garantie de l'avoir isolé sous la forme sous laquelle il se trouve dans la rhubarbe, et par conséquent il était indispensable pour nous d'arriver à obtenir un produit analogue par une méthode encore plus simple que celle que nous avions employée jusqu'alors. Il importait notamment d'éviter, dans les limites du possible, l'action de la chaleur et les cristallisations. Le procédé qui nous apparaissait comme donnant le maximum de garanties d'inaltérabilité, le procédé idéal, c'était celui qui permettrait d'isoler un produit cristallisé par simple concentration, à la température ordinaire, d'une solution obtenue en traitant la rhubarbe à froid, par un dissolvant approprié.

Nous avons été assez heureux pour atteindre ce beau résultat. Cela n'a pas été sans difficultés, et nous n'y sommes arrivé qu'après de longues et patientes recherches, qu'il serait superflu de détailler ici, et au courant desquelles nous avions acquis une connaissance approfondie des principaux constituants de la rhubarbe et de leur manière très spéciale de se conduire en présence des dissolvants.

Nous avions reconnu notamment que si on ajoute une grande quantité d'éther, par exemple trois volumes, à une solution méthylique des glucosides jaunes[1] impurs et si on filtre pour séparer le précipité brun

(1) Nous désignerons souvent sous cette appellation de, *glucosides jaunes*, les glucosides dérivés des oxyméthylanthraquinones par opposition aux glucotannoides qui sont incolores.



noirâtre qui s'est déposé, on obtient par concentration de la solution, des glucosides cristallisés et de très belle apparence.

Nous basant sur cette observation, nous espérions arriver à notre but en extrayant la rhubarbe par un mélange, en proportions convenables, d'alcool méthylique et d'éther.

Nous avons donc institué une série d'expériences avec des mélanges d'alcool méthylique et d'éther en proportions différentes. Nous avions employé d'abord un mélange d'une partie d'alcool méthylique et de trois parties d'éther, c'est-à-dire un mélange en proportions identiques à celles qui nous avaient donné un produit cristallin, dans l'expérience que nous avons mentionnée plus haut. Mais notre espoir a été déçu et contrairement à notre attente, dans aucun cas, nous n'avons obtenu de cristaux.

Nous nous sommes démandé alors, si la cristallisation n'était pas empêchée par la présence de certains tannoides, qui passaient en solution dans les mélanges d'alcool méthylique et d'éther, et comme nous savions que ces tannoides étaient plus facilement solubles dans ces mélanges, que les glucosides des oxyméthylanthraquinones, nous avons pensé, qu'en extrayant d'abord la rhubarbe par des mélanges très riches en éther, on pourrait enlever suffisamment de tannoides pour que la cristallisation des glucosides jaunes puisse se faire.

En effet, les choses paraissent bien se passer ainsi, car si on extrait la rhubarbe d'abord par de l'éther contenant 5 % d'alcool méthylique, puis par des liquides de plus en plus riche en alcool méthylique, on obtient, par simple concentration, des solutions, des glucosides jaunes cristallisés.

La marche à suivre était donc toute indiquée.

Nous avons donné le nom de *rhéopurgarine* au produit ainsi obtenu et qui représente, comme nous le verrons plus tard, le principe purgatif de la rhubarbe tel qu'il est contenu dans cette drogue, ou aussi peu modifié qu'il est matériellement possible de l'obtenir.

Préparation de la rhéopurgarine.

La rhubarbe en poudre est introduite dans un percolateur, puis additionnée d'une quantité convenable d'un mélange de cinq parties, en volume, d'alcool méthylique et de quatre-vingt quinze parties d'éther. Le lendemain on laisse s'écouler la solution et on la remplace par une nouvelle quantité de liquide éthéroalcoolique. On s'arrange de manière à ce que la poudre soit constamment recouverte de liquide. On distille ensuite la solution et on la concentre jusqu'à consistence très légèrement sirupeuse.



On renouvelle ces extractions tous les jours, jusqu'à ce qu'on s'aperçoive que la quantité d'extrait diminue. On opère alors de la même façon, mais avec de l'éther contenant 10 % d'alcool méthylique, que l'on remplace par de l'éther contenant 15 % du même alcool, lorsqu'on constate une diminution dans la quantité de substance dissoute.

On continue ainsi, en augmentant la proportion d'alcool méthylique de 5 % à la fois, jusqu'à ce que le liquide en contienne 40 %. Il ne convient pas d'aller au-delà.

Après un certain nombre d'extractions, on voit apparaître une poudre cristalline jaune dans les liquides de concentration A partir de ce moment, on exécute les distillations dans le vide, ou plus exactement sous pression réduite.

Ces cristaux jaunes sont généralement les plus abondants dans les solutions contenant 25 à 30 % d'alcool méthylique, mais on constate déjà leur apparition dans les solutions à 10 % et même quelquefois dans les solutions à 5 %.

Après quelques heures de repos des solutions concentrées, on recueille les cristaux sur un filtre et on les lave complètement, d'abord avec un mélange de 25 parties d'alcool méthylique et de 75 parties d'éther, puis à l'éther pur. Enfin on les sèche à la température ordinaire dans un dessiccateur à vide.

Propriétés de la rhéopurgarine.

La rhéopurgarine obtenue par ce procédé, se présente sous forme d'une poudre jaune clair formée de fines aiguilles cristallines.

Si on examine au microscope des cristaux bien formés et relativement volumineux, tels qu'on peut les obtenir par concentration d'une solution méthylique, on constate qu'ils présentent tous le même aspect, qu'ils agissent de la même façon sur la lumière polarisée. Il n'y en a donc qu'une seule espèce.

La rhéopurgarine est inodore, mais possède une saveur amère prononcée. Elle est insoluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau chaude, par refroidissement elle ne se reprécipite que partiellement, et on obtient une solution jaune d'une saveur amère. Elle est faiblement soluble dans l'alcool absolu ainsi que dans l'alcool méthylique à froid, plus soluble à chaud.

Elle se dissout facilement, surtout à chaud, dans les alcools méthylique et éthylique dilués.

Elle est très peu soluble dans l'acétone et l'éther acétique à froid, assez soluble à chaud.



Son meilleur dissolvant est la pyridine. Elle est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène, le toluène.

Un fait digne de remarque c'est sa solubilité dans les acides concentrés minéraux et organiques.

Elle se dissout facilement dans les acides sulfurique, phosphorique, chlorhydrique et nitrique concentrés.

Dans l'acide sulfurique, sa solution est rouge sang, dans l'acide phosphorique elle est jaune. Dans l'acide chlorhydrique sa solution ne persiste que quelques secondes, le liquide se trouble bientôt par suite de la mise en liberté d'oxyméthylanthraquinones. Le même phénomène se produit avec les acides nitriques à 30 et 65 °/o, toutefois, la précipitation est moins rapide, le trouble n'apparaît qu'après un quart d'heure ou une demi-heure. Avec l'acide nitrique à 96 °/o, la solution est rougeâtre et persistante.

Elle est très soluble dans l'acide formique, assez soluble dans l'acide acétique glacial à froid, plus soluble à chaud, davantage encore dans l'acide dilué à 80 °/o.

Elle se dissout, quoiqu'assez difficilement à froid, mais aisément à chaud, dans les solutions concentrées des acides lactique, tartrique et citrique, par refroidissement elle ne se reprécipite que partiellement.

Elle se dissout, surtout facilement à chaud, dans les solutions concentrées d'acide gallique. Elle est également soluble dans les solutions de glucogalline et de tannin. Si l'on ajoute une solution de tannin à sa solution aqueuse, il se forme un précipité qui se dissout dans un excès de réactif.

Enfin, elle se dissout très facilement, en donnant une solution d'une rouge intense, dans les alcalis caustiques, dans l'ammoniaque, dans le carbonate de sodium, toutefois cette dernière solution n'est pas complète, il reste un très léger résidu insoluble, de plus, après un certain temps, le liquide se trouble et il se forme un précipité. La précipitation se continue lentement pendant plusieurs semaines.

Nous attirons tout spécialement l'attention sur la solubilité de la rhéopurgarine dans les solutions d'acides organiques, de tannin, de glucogalline, etc. Cette particularité explique d'abord, comment il se fait que la rhéopurgarine passe en solution dans l'eau lorsqu'on traite la rhubarbe par ce dissolvant; elle nous donne ensuite la clef de nombreuses erreurs commises par les auteurs, qui ont étudié la rhubarbe et ont tenté d'isoler son principe purgatif; enfin elle constitue une indication dont il y aura lieu de tenir compte dans l'étude de l'action de la rhéopurgarine.



Action purgative de la rhéopurgarine.

La rhéopurgarine administrée comme telle, en cachets, sans aucune addition de substance étrangère capable de faciliter ou de retarder son absorption, purge légèrement et sans douleur à la dose de 0,40 à 0,50 gr. Des expériences précises devront déterminer les conditions dans lesquelles elle agit le plus favorablement.

On peut affirmer à priori, que son action sera différente de celle de la rhubarbe, dans laquelle elle est associée à toute une série de produits, et dont l'action médicamenteuse n'est, nécessairement, que la résultante de l'action physiologique de ses constituants.

Parmi les produits qui accompagnent la rhéopurgarine dans la rhubarbe, il en est qui semblent jouer un rôle spécial, en modifiant les conditions dans lesquelles elle agit. Ce sont d'abord les corps qui la rendent soluble dans l'eau, (glucogalline, acide gallique, etc.); puis les mucilages et les matières pectiques qui sont abondants dans la drogue et qui, d'après Schmiedeberg, renforcent l'action purgative du principe actif des purgatifs végétaux.

Si nous avions lieu de croire que la rhéopurgarine était constituée par les glucosides des oxyméthylanthraquinones, qu'on avait obtenus à l'état libre en partant de la rhubarbe, nous n'en avions cependant pas la preuve, ces glucosides pouvant se former aux dépens de la rhéopurgarine par oxydation ou de toute autre façon. De plus, nous pouvions avoir affaire à un mélange ou à une combinaison de glucosides, ou bien encore à des glucosides complexes. Il importait donc de soumettre la rhéopurgarine à une étude chimique approfondie. Ce sera là l'objet du chapitre suivant.

Étude chimique de la rhéopurgarine.

Dans cette étude, après avoir constaté la présence de glucosides de l'oxyméthylanthraquinone dans la rhéopurgarine, nous identifierons les produits de son hydrolyse, puis nous séparerons et nous étudierons les glucosides, enfin nous examinerons les questions suivantes :

1° La rhéopurgarine contient-elle les glucosides préformés, ou bien ceux-ci se forment-ils à ses dépens par oxydation ou par une autre réaction?

2° La rhéopurgarine est-elle constituée exclusivement par des glucosides?

3° La rhéopurgarine est-elle une combinaison ou un simple mélange de glucosides?

Recherche des glucosides. — Une petite quantité de rhéopurgarine a été

soumise, pendant quelques minutes, à l'ébullition avec de l'acide sulfurique dilué. Après refroidissement le liquide trouble a été agité avec du benzène, celui-ci a dissout le précipité et s'est coloré en jaune intense. La solution benzénique décantée a été ensuite agitée avec une solution de soude caustique, celle-ci a pris immédiatement une coloration rouge qui indique la présence des oxyméthylanthraquinones. Quant à la solution aqueuse acide, elle nous a donné les réactions des sucres réducteurs.

La rhéopurgarine contient donc des glucosides d'oxyméthylanthraquinones.

Identification des produits de l'hydrolyse de la rhéopurgarine.

Préparation du sucre.

10 grammes de rhéopurgarine sont additionnés de 500 cm³ d'alcool à 94° et de 500 cm³ d'acide sulfurique dilué à 3 °/o et le mélange est soumis, pendant une demi-heure, à l'ébullition dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Après refroidissement, on filtre pour séparer le précipité des oxyméthylanthraquinones, et on agite le liquide jaunâtre avec de l'éther pour enlever les dernières traces de ces corps. On neutralise ensuite la solution acide incolore par du carbonate de plomb, on concentre la solution jusqu'à petit volume et on l'additionne de deux volumes d'alcool à 94°. Le lendemain on filtre la solution, on l'évapore à consistance légèrement sirupeuse et on l'abandonne à la cristallisation.

Lorsque le produit s'est entièrement pris en une masse cristalline, on le purifie par cristallisation dans l'alcool méthylique, puis on le sèche à 50°.

Identification du sucre. — Détermination du pouvoir rotatoire spécifique.

Nous avons fait cette détermination entre 17 et 20°, avec une solution à 10 °/o et dans un tube de 20 centim. Le sucre présentant le phénomène de la multirotation, nous n'avons polarisé que 24 heures après la préparation de la solution. Nous avons trouvé $(\alpha_D) = 52{,}60$.

Tollens indique pour le d. glucose anhydre $(\alpha_D) = 52{,}74$.

Osazone.

Nous avons préparé l'osazone par l'acétate de sodium et le chlorhydrate de phénylhydrazine par la méthode connue. Après cristallisation dans l'alcool, l'osazone fond vers 204°.

L'osazone du d. glucose fond vers 204—205°.



ACTION DE L'ACIDE NITRIQUE.

Oxydé par l'acide nitrique, le sucre fournit de l'acide saccharique. Les dosages du métal dans le saccharate d'argent ont donné les résultats ci-dessous :

	I.	II.	Calculé pour : $C_6H_8O_8Ag_2$
Substance	0,2082	0,3364.	
Argent	0,1058	0,1708	
Argent %	50,81	50,77	50,87 %.

Le sucre qui se forme par hydrolyse de la rhéopurgarine est donc exclusivement du d. glucose, comme le démontre plus particulièrement, la détermination de son pouvoir rotatoire spécifique.

Identification des oxyméthylanthraquinones.

PRÉPARATION DES OXYMÉTHYLANTHRAQUINONES.

En donnant plus haut le procédé de préparation du sucre, nous avons indiqué indirectement la façon d'obtenir les oxyméthyanthraquinones. Ceux-ci, en effet, ont été mis en liberté par ébullition des glucosides avec l'acide sulfurique dilué, il se sont précipités et ils ont été séparés par filtration de la solution sucrée. Il a donc suffi de laver le précipité et de le sécher pour les obtenir à l'état pur.

Propriétés de quelques oxyméthylanthraquinones.

Avant d'exposer la marche que nous avons suivie pour séparer et identifier les différents oxyméthylanthraquinones, nous croyons qu'il est nécessaire d'indiquer les propriétés que l'on a attribuées à ceux d'entre eux dont la présence a été signalée dans la rhubarbe.

Cela nous paraît d'autant plus indispensable, que nous devrons rectifier plusieurs erreurs et que les différents auteurs ne sont pas d'accord sur certaines de ces propriétés, notamment sur les points de fusion.

Ces divergences peuvent être attribuées à des causes diverses, d'abord à l'existence assez probable d'isomères, ensuite à la polymérisation ou à la condensation possible des produits ; enfin et principalement, aux difficultés, quasi insurmontables, que l'on rencontre lorsqu'il s'agit de séparer les uns des autres certains de ces corps. Ce qui le prouve à toute évidence, c'est qu'on n'est pas encore parvenu à séparer l'acide chrysophanique de l'acide méthylchrysophanique, qui d'après HESSE, l'accompagne toujours.



Les différents oxyméthylanthraquinones qui ont été retrouvés dans la rhubarbe, sont, par ordre chronologique :

1° L'acide chrysophanique;

2° L'émodine;

3° La rhéine;

4° L'acide méthylchrysophanique;

5° Le rhabarbérone ou isoémodine.

Acide chrysophanique.

En 1843, ROCHLEDER et HELDT (1) ont donné le nom d'acide chrysophanique à un corps cristallin jaune, qu'ils avaient isolé d'un lichen, le *Parmelia parietina.*

L'année suivante, SCHLOSSBERGER et DÖPPING (2) réussirent à isoler de la rhubarbe un produit qu'ils considérèrent comme identique à l'acide chrysophanique de ROCHLEDER et HELDT.

La détermination de la formule de ce prétendu acide a donné lieu à de nombreuses discussions; plusieurs furent proposées et la question ne paru définitivement tranchée, que lorsque LIEBERMANN et FISCHER (3) eurent démontré, que l'acide chrysophanique de la rhubarbe contenait un dioxyméthylanthraquinone $C_{15}H_{10}O_4$.

En 1895, HESSE (4) ayant repris l'étude du corps jaune contenu dans le *Parmelia parietina,* reconnu que celui-ci n'était pas un dioxyméthylanthraquinone, qu'il ne méritait donc pas le nom d'acide chrysophanique, au sens que l'on donnait à ce mot, depuis les travaux de LIEBERMANN et FISCHER. Il a appelé ce corps jaune *Physcion,* parce qu'il avait constaté qu'il ne jouissait pas de propriétés acides et qu'il était identique à l'acide physcique, qui avait été isolé par PATERNO (5) d'un lichen croissant sur les orangers en Sicile.

Le physcion, qui renferme un groupement méthoxyle, a pour formule $C_{15}H_9O_4(OCH_3)$.

Rappelons encore que, d'après O. HESSE (6), l'acide chrysophanique est toujours accompagné dans la rhubarbe de l'acide méthylchrysophanique.

On appelle donc aujourd'hui acide chrysophanique le dioxyméthyl-

(1) ROCHLEDER und HELDT : Ann. Chem. Pharm. Bd. 48, 1843, S. 12.

(2) SCHLOSSBERGER und DÖPPING : Ann. Chem. Pharm. Bd. 50, 1844, S. 215.

(3) LIEBERMANN und O. FISCHER : Ber. deutsch. chem. Ges. Bd. 8, S. 1102.

(4) O. HESSE : Liebig's Ann. Bd. 284, S. 177, 1895.

(5) PATERNO : Gaz. chim. V, 12, p. 254.

(6) O. HESSE : Liebig's Ann. Bd. 284, S. 177, 1895.

anthraquinone, $C_{15}H_{10}O_4$. Il peut être représenté par la formule de structure suivante :

```
         CH3                  OH
          |                    |
         //C\               /C\\
  H—C        C/   CO\    C       C—H
    |        ||          ||      |
  H—C        C\   CO/    C       C—H
         \\C/               \C//
          |                    |
          H                   OH
```

Toutefois, il ne faut attacher qu'une valeur relative à la position du groupement méthyl et des hydroxyles, car en réalité celle-ci est inconnue.

L'acide chrysophanique cristallise de l'acide acétique glacial en plaques ou en aiguilles souvent groupées en étoiles. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans les alcools éthylique et méthylique, ainsi que dans l'acétone, l'éther, le chloroforme, l'éther acétique, le benzène, le toluène et l'éther de pétrole. Il se dissout facilement dans les alcalis caustiques, ces solutions possèdent une belle coloration rouge; il est insoluble dans les carbonates alcalins.

On est loin d'être d'accord sur la température à laquelle il fond. WARREN DE LA RUE et HUGO MULLER(1) d'une part et LIEBERMANN et SEIDLER(2) d'autre part, renseignent cependant le même point de fusion, 162° pour l'acide chrysophanique obtenu au moyen de la chrysarobine; l'acide chrysophanique du séné fond, d'après KEUSSLER(3), entre 175 et 180°, d'après TSCHIRCH et HIEPE(4) à 172°. HESSE(5) a renseigné successivement les points de fusion de 178°, 182°, 184° et 186—188°. HUNKEL(6) indique, pour le produit purifié par sublimation fractionnée, 186°, et GRANDIS(7) a obtenu, par des cristallisations et des sublimations répétées, un produit fondant à 191°.

D'après HESSE (8) le point de fusion de l'acide chrysophanique serait

(1) WARREN DE LA RUE und HUGO MULLER : l. c.

(2) LIEBERMANN und SEIDLER : Ber. d. d. chem. Ges. XI, S. 1603.

(3) KEUSSLER : Pharm. Zeitschr. für Russland. 1878, S. 297.

(4) HIEPE : Arch. der Pharm. Bd. 238, S. 435, 1900.

(5) O. HESSE : Pharm. Journ. Trans. 1895, p. 325; Liebig's Ann. Bd. 309, 1899, S. 36 und 59.

(6) HUNKEL : Pharm. Arch. Vol. 3, No 11, Nou. 1900, p. 201.

(7) GRANDIS : Chem. Centralbl. I, S. 592.

(8) O. HESSE : l. c., S. 35.

de 186 à 188°. Lorsqu'il fond plus bas, c'est qu'il contient de l'acide méthylchrysophanique. Un produit fondant à 162° et analysé par l'auteur contenait 28,2 % de ce dernier corps.

Acide méthylchrysophanique.

Ce corps qui serait l'éther méthylique de l'acide chrysophanique, comme le montre la formule ci-dessous,

```
          CH3                    O—CH3
           |                      |
         //C\        CO        /C\\
   H—C       C/          \C        C—H
     |       ||            ||      |
   H—C       C\          /C        C—H
         \\C/        CO        \C//
           |                      |
           H                     OH
```

n'a pas été isolé. HESSE a conclu à son existence parce qu'il avait constaté la présence d'un méthoxyle dans l'acide chrysophanique impur, tel qu'on l'extrait de la rhubarbe Cette manière de voir de HESSE a été adoptée depuis, par les différents auteurs qui ont étudié l'acide chrysophanique.

Emodine.

L'émodine est le trioxyméthylanthraquinone. La formule ci-dessous nous fait voir les relations qui existent entre elle et l'acide chrysophanique. Toutefois, il faut tenir compte que, comme pour ce dernier, la position du groupe méthyle et des hydroxyles n'est pas établie.

```
          CH3                     OH
           |                      |
         //C\        CO        /C\\
   H—C       C/          \C        C—H
     |       ||            ||      |
   H—C       C\          /C        C—H
         \\C/        CO        \C//
           |                      |
          OH                     OH
```

L'émodine cristallise de l'acide acétique dilué avec une molécule d'eau de cristallisation. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le benzène et le toluène, peu soluble dans l'éther de pétrole. Elle se dissout facilement dans les solutions de carbonates alcalins.

On lui a attribué successivement toute une série de points de fusion qui varient entre 212 et 257°.

En 1876, LIEBERMANN et WALDSTEIN(1) ont indiqué le point de fusion de 257° pour l'émodine de l'écorce de bourdaine. Cette indication paraît avoir échappé à la plupart des auteurs, qui depuis se sont occupés de cette question, car ils ont tous renseigné des points de fusion moins élevés. Nous avons relevé successivement les températures suivantes :

245° pour l'émodine de l'écorce de bourdaine [AWENG(2)].

216° pour l'émodine des aloès des Barbades et du Cap [PEDERSEN(3)].

223—224° pour l'émodine de l'aloès [OESTERLE(4)].

250° pour l'émodine de l'écorce de bourdaine [OESTERLE(5)].

254—255° pour l'émodine du *Rhamnus cathartica* [TSCHIRCH et POLACCO(6)].

212° pour l'émodine de l'*Aloe ferox* [ASCHAN(7)].

250° pour l'émodine du *Rheum palmatum* [TSCHIRCH et EYKEN(8).]

Ajoutons qu'il paraît exister deux émodines, l'une que l'on rencontre dans l'aloès et qui fond à 216° d'après TSCHIRCH et PEDERSEN(9), à 223—224° d'après OESTERLE(10), l'autre qui a été isolée de l'écorce de bourdaine et de la rhubarbe et qui fond vers 250°.

Rhabarbérone ou isoémodine.

Ce corps a été retrouvé d'abord par HESSE(11), dans la rhubarbe de Chine, puis par TSCHIRCH et EYKEN(12), dans les racines des *Rheum palmatum* et *officinale* cultivés à Berne. Il se distingue des autres émodines par son point de fusion qui est de 212°.

Rhéine.

D'après O. HESSE(13), qui l'a découverte dans la rhubarbe de Chine, la rhéine serait la tétraoxyméthylanthraquinone. Tel n'est pas l'opinion de

(1) LIEBERMANN und M. WALDSTEIN : Ber. d. d. chem. Ges. 1876, S. 1775.
(2) AWENG : Schw. Wochen, für Chem. und Pharm. 1898, S. 446.
(3) PEDERSEN : Arch. d. Pharm. Bd. 236, 1898, S. 206.
(4) OESTERLE : Arch. d. Pharm. Bd. 237, 1899, S. 700.
(5) OESTERLE : l. c.
(6) TSCHIRCH u. POLACCO : Arch. der Pharm. Bd. 238, 1900, S. 473.
(7) ASCHAN : Arch. d. Pharm. Bd. 241, 1903, S. 348.
(8) TSCHIRCH u. EYKEN : l. c., p. 104.
(9) TSCHIRCH u. PEDERSEN : l. c., p. 200.
(10) OESTERLE : l. c., S. 699.
(11) O. HESSE : l. c., p. 42.
(12) TSCHIRCH et EYKEN : l. c., S. 106—110—111.
(13) O. HESSE : Pharm. Journ. Trans. 1895, p. 325.



Tschirch et Heuberger (1), qui pensent qu'elle serait plutôt l'éther méthylénique d'un tétraoxyméthylanthraquinone.

Voici les deux formules qui ont été proposées :

Formule de Hesse.

```
        CH3                OH
         |                  |
        /C\      CO       /C\\
 H—C       C/       \C       C—OH
   |       ||        ||      |
 H—C       C\       /C       C—OH
   \\C/      CO       \C//
     |                  |
     H                 OH
```

Formule de Tschirch et Heuberger.

```
         H                 OH
         |                  |
        /C\      CO       /C\\
 H—C       C/       \C       C—OH
   |       ||        ||      |
 H—C       C\       /C       C—O
   \\C/      CO       \C//       |
     |                  |        |
     H                  O———————CH2
```

Ne perdons pas de vue cependant que dans ces deux formules, la position des hydroxyles et des groupes méthyle et méthylène est inconnue.

La rhéine cristallise en petites aiguilles jaunes. Elle est très peu soluble dans les alcools méthylique et éthylique, dans l'acétone, l'éther, le chloroforme, le benzène, le toluène, l'éther de pétrole et l'acide acétique glacial. Aucun de ces liquides ne convient pour la faire cristalliser, ils dissolvent trop peu de substance et celle-ci se reprécipite sous forme de granulations. La pyridine est le seul dissolvant organique qui la dissolve facilement tout au moins à chaud. Elle se dissout aussi très bien dans les solutions de carbonates alcalins et dans l'ammoniaque.

La rhéine fond à une température relativement élevée. Dans une première communication Hesse (2) nous dit qu'elle fond au-delà de 280°,

---

(2) Tschirch et Heuberger : l. c., p. 613.

(2) O. Hesse : Pharm. Journ. Trans. 1895, S. 325.

plus tard(1) il indique comme point de fusion 262—265°. D'après TSCHIRCH et HEUBERGER(2), la rhéine fond entre 313° et 314° et d'après OESTERLE(3) à 314°.

Séparation des oxyméthylanthraquinones provenant du dédoublement de la rhéopurgarine.

Pour séparer d'abord la rhéine et les émodines, des acides chrysophanique et méthylchrysophanique nous nous sommes servi de la solution de carbonate de sodium qui, selon les dires des auteurs, dissout les premières et laisse les seconds insolubles.

Nous avons opéré de la manière suivante : le mélange pulvérulent, provenant de l'action de l'acide à l'ébullition sur la rhéopurgarine, est additionné d'une solution de carbonate de sodium à 2 °/₀ et agité fréquemment pendant un jour. On filtre alors la solution, on lave le résidu insoluble avec un peu d'eau, puis on le traite une deuxième fois avec une solution de carbonate de sodium à 2 °/₀, mais cette fois au bain marie, pendant une demi-heure en agitant souvent. Le lendemain on filtre la solution, on lave le résidu insoluble à l'eau jusqu'à élimination complète de carbonate de sodium puis on le sèche. Quant à la solution, elle est ajoutée à celle qui a été obtenue à froid.

Nous avons donc ainsi une solution aqueuse alcaline d'une couleur rouge intense, et qui doit contenir l'émodine, l'isoémodine et la rhéine et un résidu insoluble, dans lequel nous devons rechercher les acides chrysophanique et méthylchrysophanique.

Analyse du résidu insoluble dans le carbonate de sodium.

RECHERCHE DES ACIDES CHRYSOPHANIQUE ET MÉTYLCHRYSOPHANIQUE.

Ce résidu, après dessication, a été purifié par plusieurs cristallisations dans le benzène.

Nous avons obtenu ainsi un corps cristallisant en petits cristaux jaunes, insoluble dans les solutions de carbonate de sodium, facilement soluble dans les alcalis caustiques, qui prennent une belle coloration rouge.

Ce produit fond vers 164°.

Il contient un groupement méthoxyle, en effet, chauffé avec de l'acide iodhydrique, dans l'appareil de ZEISEL, il donne lieu à la production d'iodure d'argent.

---

(1) O. HESSE : Liebig's Ann., Bd. 309, 1899, S. 43.

(2) TSCHIRCH und HEUBERGER : l. c., S. 611.

(3) OESTERLE : Arch. d. Pharm. Bd. 241, 1903, S. 605.

Ce sont là les propriétés du produit que l'on a désigné, pendant longtemps, sous le nom d'acide chrysophanique, et qui, d'après HESSE, serait un mélange des acides chrysophanique et méthylchrysophanique.

Nous n'avons pas cru devoir tenter de séparer ici ces deux corps, dont la séparation n'a d'ailleurs pas encore été réalisée jusqu'à ce jour. Nous reviendrons du reste plus loin sur ce point. Il nous suffit pour le moment de constater, que le produit qui provenait de l'hydrolyse de la rhéopurgarine, était identique à celui qui a été isolé de la rhubarbe par d'autres méthodes et qu'on considère comme un mélange d'acide chrysophanique et de son éther méthylique.

Analyse de la solution dans le carbonate de sodium.

RECHERCHE DE L'ÉMODINE, DE LA RHÉINE ET DU RHABARBÉRONE OU ISOÉMODINE.

Cette solution est additionnée d'un léger excès d'acide sulfurique dilué, puis chauffée quelques instants au bain-marie pour agglomérer le précipité gélatineux qui s'est formé par l'action de l'acide. Après refroidissement on amène le précipité sur un filtre, on le lave parfaitement à l'eau distillée, puis on le sèche. On introduit ensuite le produit en poudre dans un petit ballon, on l'additionne de trente à quarante fois environ son poids de chloroforme, on fait bouillir le liquide pendant quelques minutes, puis on filtre la solution bouillante. Par refroidissement on voit se former un précipité cristallin. Le résidu insoluble est soumis, à plusieurs reprises, au même traitement au chloroforme bouillant, jusqu'à ce que le liquide ne cristallise plus par refroidissement et ne soit plus que légèrement coloré en jaune.

Ce procédé nous a permis d'obtenir facilement et directement un corps pur. En effet, si on prend les points de fusion des différents précipités, qui se déposent par refroidissement des solutions chloroformiques, on constate que les premiers précipités formés ont des points de fusion différents, mais de plus en plus élevés, tandis que les derniers précipités ont tous le même point de fusion : 256—257°.

Ce produit fondant à 256—257° (sans correction), fond à 262° dans l'appareil de ROTH. Il se présente en cristaux jaune orangé, brillants qui deviennent mats par dessication, ils se dissolvent facilement dans les solutions de carbonate de sodium qu'ils colorent en rouge intense.

Les combustions faites avec le produit séché à 135°, ont donné les résultats suivants :



	I.	II.	Calculé pour : $C_{15}H_{10}O_5$
Substance	0,2003	0,2021	
CO_2	0,4888	0,4931	
Eau	0,0701	0,0703	
C °/o	66,54	66,53	66,66
H °/o	3,89	3,86	3,70

Ce produit est donc de l'émodine dont le point de fusion, observé dans le tube capillaire, est bien de 256—257°, comme l'avait indiqué LIEBERMANN et WALDSTEIN en 1876.

Pour rechercher la rhéine nous avons dissous le résidu insoluble dans le chloroforme, dans la pyridine bouillante, comme l'a indiqué OESTERLE(1) et par refroidissement nous avons obtenu un précipité cristallin. Celui-ci a été lavé à la pyridine, puis à l'alcool méthylique et enfin cristallisé dans ce dernier liquide.

Ce produit se présente en petites aiguilles jaunes fondant vers 314°, il est à peu près insoluble dans les dissolvants neutres, tels que l'alcool, l'éther, le benzène, le chloroforme, etc. Il se dissout facilement dans les solutions de carbonates alcalins, qui prennent une belle coloration rouge. Il se dissout également bien dans la pyridine bouillante.

Les combustions du produit sèché à 105° ont donné les résultats que voici :

	I.	II.	Calculé pour : $C_{15}H_8O_6$
Substance	0,2002	0,1857	
CO_2	0,4652	0,4314	
Eau	0,0542	0,0512	
C °/o	63,36	63,35	63,41
H °/o	3,01	3,06	2,81

Ces résultats nous démontrent, que le produit que nous avions isolé était bien de la rhéine et ils tendent à prouver en outre, que celle-ci a pour formule $C_{15}H_8O_6$, comme l'ont indiqué TSCHIRCH et HEUBERGER(2), et non pas $C_{15}H_{10}O_6$, comme le pense HESSE(3). En effet, pour cette dernière formule, nous aurions dû trouver :

(1) OESTERLE : Schw. Wochen. f. Chem. u. Pharm., 1902, S. 601.

(2) TSCHIRCH u. HEUBERGER : l. c., S 611.

(3) O. HESSE : Pharm. Journ. Trans. 1895, p. 325.

C % 62,93
H % 3,49

Il paraîtrait donc que la rhéine n'est pas un tétraoxyméthylanthraquinone.

RHABARBÉRONE OU ISOÉMODINE.

D'après les propriétés qui lui ont été assignées, ce corps devait se trouver dans les premiers précipités ou dans les premières solutions chloroformiques. C'est là que nous l'avons recherché, en faisant recristalliser dans l'alcool les précipités dont le point de fusion était inférieur à 240°, ainsi que les résidus de la distillation des premières solutions chloroformiques.

Il nous a été impossible d'obtenir un produit pur fondant à 212°.

Nous rappellerons à cette occasion, que TSCHIRCH et HEUBERGER (1) n'ont pas retrouvé de rhabarbérone dans la rhubarbe de Chine.

Cependant, nous ne considérons pas la question comme élucidée, la petite quantité de substance dont nous disposions ne nous ayant pas permis de pousser nos recherches suffisamment loin. Nous pouvons néanmoins affirmer, que s'il existe une isoémodine dans la rhubarbe de Chine, celle-ci doit avoir un point de fusion supérieur à 212°.

Nous comptons revenir plus tard sur ce point.

Essai de séparation des glucosides qui constituent la rhéopurgarine.

Nous savons maintenant, que par ébullition avec les acides dilués, la rhéopurgarine se dédouble en fournissant du d. glucose, de l'acide chrysophanique et un corps voisin, (que HESSE considère comme de l'acide méthylchrysophanique), de l'émodine et de la rhéine.

Elle nous apparait donc, à première vue, comme un mélange de différents glucosides, ou de corps donnant naissance à différents glucosides, c'est pourquoi nous nous sommes efforcé d'isoler des glucosides à l'état pur.

Nous avons tenté d'abord d'effectuer cette séparation au moyen des dissolvants les plus divers; mais nous n'avons abouti à aucun résultat et après de nombreuses expériences nous avons dû abandonner ce procédé.

Nous avons essayé alors d'arriver à notre but, par cristallisation, mais comme il fallait s'y attendre, d'après ce que nous avons dit plus haut, nous avons constaté que le produit s'altérait par ce simple traitement.

(1) TSCHIRCH und HEUBERGER : l. c., p. 608.



Lorsqu'on fait cristalliser la rhéopurgarine dans le dissolvant qui nous a paru le plus avantageux, l'alcool méthylique, on observe que le produit que l'on sépare par les cristallisations successives, devient de moins en moins soluble dans ce véhicule, ainsi que dans les solutions de carbonate de sodium et en même temps on voit se former de petites quantités d'un produit rougeâtre, très tenu, qui passe facilement au travers des filtres et qui est complètement insoluble dans la plupart des dissolvants neutres.

Si on prolonge suffisamment les cristallisations, on parvient à isoler un corps complètement insoluble dans le carbonate de sodium et qui, hydrolysé par ébullition avec les acides dilués, donne un produit de dédoublement également insoluble dans ce réactif et fondant, suivant les circonstances, entre 160 et 170°. Ce produit contient un groupement méthoxyle.

On a reconnu, à ces propriétés, le mélange qui a été décrit sous le nom d'acide chrysophanique de la rhubarbe.

Si on examine les alcools méthyliques mères, on constate qu'ils contiennent un mélange de glucosides, les uns solubles, les autres insolubles dans les solutions de carbonate de sodium. Les premiers fournissent, par hydrolyse, de l'émodine, de la rhéine et de l'acide chrysophanique, les seconds principalement de l'acide chrysophanique et des traces d'émodine et probablement de rhéine.

Si on fait cristalliser, à plusieurs reprises, ce mélange de glucosides, on constate les mêmes faits que précédemment, c'est-à-dire, qu'une partie des glucosides devient complètement insoluble dans le carbonate de sodium, et qu'il se forme, en même temps, un produit pulvérulent rougeâtre, insoluble dans la plupart des dissolvants neutres. En prolongeant ainsi les cristallisations, nous sommes parvenu à transformer, presque complètement, la rhéopurgarine en glucosides insolubles dans le carbonate de sodium (glucosides de l'acide chrysophanique et d'un corps voisin) et en une poudre rougeâtre insoluble.

Cette transformation est excessivement lente; ainsi en soumettant cinq grammes de rhéopurgarine à des cristallisations journalières, pendant plusieurs semaines, nous avons obtenu deux grammes environ de produit insoluble dans le carbonate de sodium. Quant au produit rougeâtre insoluble, nous n'avons pu le peser, la plus grande partie adhérant au filtre et se fixant même dans l'épaisseur du papier pendant les filtrations.

Le produit qui restait dans les liquides mères, après ces nombreuses cristallisations, présentant les mêmes caractères que le produit primitif,

il est rationnel d'admettre, que par de nouvelles cristallisations, nous aurions pu le transformer en produits insolubles dans le carbonate et en corps rougeâtre. On comprendra facilement que nous n'ayons pu pousser cette expérience à fond, à un moment donné la quantité de substance qui nous restait étant trop faible pour pouvoir se prêter à de nouvelles cristallisations.

L'expérience de cristallisation que nous venons de décrire et d'autres faites dans des conditions peu différentes et que nous croyons inutile de détailler ici nous ont prouvé :

1° Qu'il n'est pas possible de séparer les glucosides les uns des autres par cristallisation.

2° Que par des cristallisations répétées la rhéopurgarine subit des modifications profondes. Finalement on obtient des glucosides jaunes cristallisés, insolubles dans le carbonate de sodium, et un produit rougeâtre amorphe insoluble dans les dissolvants neutres.

3° Que s'il est possible d'isoler par cristallisation, les glucosides insolubles dans le carbonate de sodium de ceux qui y sont solubles, l'inverse n'est pas vrai.

L'isolement complet des glucosides insolubles ne se réalise qu'à la suite de la transformation des glucosides solubles, en produits rougeâtres insolubles.

Les glucosides solubles dans le carbonate contiennent toujours de l'émodine et probablement de la rhéine, les glucosides insolubles n'en contiennent plus. Les glucosides de l'émodine et de la rhéine sont beaucoup plus altérables que ceux de l'acide chrysophanique et du corps voisin.

Cette altération des glucosides paraît être le résultat d'une polymérisation ou d'une condensation qui s'est produite sous l'action de la chaleur. En effet, si on chauffe quelque temps vers 130° de la rhéopurgarine, on constate qu'elle se transforme en une substance brunâtre insoluble dans l'alcool méthylique et les dissolvants neutres, et en un produit jaune cristallin insoluble dans le carbonate de sodium et qui est formé par les glucosides de l'acide chrysophanique et du corps voisin. Ce sont donc les glucosides de l'émodine et de la rhéine qui ont été transformés en produits brunâtres insolubles.

En étudiant la rhubarbe, TSCHIRCH et HEUBERGER[1] ont également constaté la présence de corps insolubles dans les dissolvants ordinaires,

(1) TSCHIRCH und HEUBERGER : l. c., S. 626.



ils les considèrent comme des produits de polymérisation des oxyméthyl-anthraquinones ou de leurs dérivés. Ces produits paraissent être différents de ceux que nous avons isolés, car ils sont noirs, ce qui leur a fait donner le nom de *nigrines*.

Nous pensons que les nigrines, qui prennent naissance dans des milieux de composition complexe, comme celles qui ont été obtenues par Tschirch et Heuberger, sont des mélanges de produits de transformation des glucosides des oxyméthylanthraquinones et de certains tannoïdes. Nous avons vu souvent se produire ces nigrines lorsque nous travaillions avec des mélanges de tannoïdes et de glucosides jaunes.

Ayant réusssi à isoler, par cristallisation, un produit insoluble dans le carbonate de sodium et donnant naissance par l'hydrolyse à un sucre, à de l'acide chrysophanique et à un corps voisin, que Hesse considère comme de l'acide méthylchrysophanique, il importait de rechercher si nous nous trouvions en présence de deux glucosides ou d'un seul, fournissant par hydrolyse deux oxyméthylanthraquinones différents pour une molécule de glucose.

Pour trancher cette question, nous avons déterminé la quantité d'oxyméthylanthraquinone contenue dans le produit. Ce dosage a été fait par la méthode suivante :

On introduit 0,70 gr. environ de produit dans un petit ballon de 350 cm³ de capacité, auquel on peut adapter un bouchon en verre rodé à l'émeri, et qui se prolonge sous forme d'un tube de 40 centim. de long, on ajoute 100 cm³ d'acide sulfurique à 2 %, et 150 cm³ d'alcool à 92°. On adapte le bouchon et on fait bouillir très modérément pendant une demi-heure. On fait alors bouillir plus fort pour chasser l'alcool. Lorsque celui-ci est complètement éliminé, on laisse refroidir le liquide, on amène le précipité jaune sur un filtre, on le lave parfaitement à l'eau distillée et on le sèche. On détache alors le précipité du filtre, on le place sur un verre de montre et on le chauffe à 105° jusqu'à dessication complète, puis on le pèse.

D'autre part, on agite la solution aqueuse et les eaux de lavage avec de l'éther pour enlever la petite quantité d'oxyméthylanthraquinones qu'elle tenait en solution, et on extrait le filtre par l'éther. On réunit les solutions éthérées, on les distille dans un petit ballon taré, on sèche le résidu de la distillation à 105° et on le pèse.

Le poids du précipité, ajouté au poids du résidu de la distillation de l'éther, donne le poids total des oxyméthylanthraquinones.

Ces dosages nous ont donné les résultats suivants :

	I.	II.
Substance	0,5930	0,8182
Oxyméthylanthraquinones	0,3709	0,5111
Id. °/₀	62,54	62,46

Un glucoside contenant, pour une molécule de glucose, une molécule d'acide chrysophanique, doit donner par hydrolyse 60,82 °/₀ de ce corps, tandis qu'un glucoside contenant deux molécules d'acide chrysophanique (1) pour une de glucose doit en fournir dans les mêmes conditions, 77,91 °/₀.

Il est donc évident, que nous n'avions pas affaire à un glucoside contenant deux oxyméthylanthraquinones, pour une molécule de glucose, mais bien à deux glucosides différents, l'un étant probablement le glucoside de l'acide chrysophanique, l'autre celui d'un corps voisin à poids moléculaire plus élevé.

Nous nous sommes efforcé alors de séparer ces glucosides et de les obtenir à l'état pur.

N'ayant réussi à effectuer cette séparation ni par cristallisation, ni par précipitation fractionnée, en dissolvant le produit dans la pyridine et en le précipitant par l'alcool méthylique, nous nous sommes décidé à avoir recours aux dissolvants alcalins et nous avons choisi le carbonate de sodium.

Après plusieurs essais, faits dans des conditions différentes, nous avons reconnu :

1° Que le produit insoluble dans les solutions froides de carbonate, se dissolvait dans les solutions chaudes, pourvu qu'on emploie assez de liquide et qu'on prolonge suffisamment l'action de la chaleur.

2° Que le produit qui s'était dissous à chaud, ne se reprécipitait pas complètement par refroidissement et que c'était principalement le glucoside de l'acide chrysophanique qui restait en solution, tandis que l'autre glucoside se trouvait surtout dans le précipité.

3° Que si on traitait le produit insoluble dans le carbonate froid, successivement par des quantités de carbonate chaud insuffisantes pour le dissoudre, on enlevait principalement le glucoside de l'acide chrysopha nique, tandis que le résidu insoluble s'enrichissait de plus en plus en autre glucoside.

C'est en nous basant sur ces faits, que nous sommes parvenu à séparer et à isoler chacun des glucosides.

(1) Ne connaissant pas encore la formule du corps accompagnant l'acide chrysophanique, nous avons admis l'existence de deux molécules de cet acide, la faible erreur qui en résulte ne saurait nuire en rien à la démonstration.



Séparation et préparation des glucosides insolubles dans les solutions froides de carbonate de sodium.

Comme on a pu s'en convaincre par l'exposé que nous venons de faire, des principes sur lesquels est basée la méthode que nous avons employée pour séparer les glucosides, celle-ci ne permet pas de les isoler directement et complètement. Il importait donc de pouvoir suivre la marche de l'opération. Nous avions cru pouvoir trouver un guide dans les points de fusion des glucosides, mais nous avons dû y renoncer; les points de fusion de ces produits, surtout à l'état de mélange, ne donnant pas d'indications suffisantes.

Les points de fusion des oxyméthylanthraquinones à l'état libre nous ont donné de meilleurs résultats et ce sont eux qui nous ont servi de fil conducteur Chaque fois donc que nous voulions prendre un point de fusion, nous devions au préalable dédoubler les glucosides, par ébullition avec un acide dilué et recueillir l'oxyméthylanthraquinone ainsi mis en liberté.

Pour préparer ces glucosides, nous sommes parti de la rhéopurgarine ayant été cristallisée plusieurs fois dans l'alcool méthylique et partiellement soluble dans le carbonate de sodium. Du moment que nous passions par cette solution alcaline, il était inutile d'insolubiliser au préalable et complètement les glucosides, ce qui exige des cristallisations répétées. Voici la marche que nous avons suivie :

20 gr. de rhéopurgarine sont additionnés d'un litre environ de solution de carbonate de sodium à 2 %. On agite vigoureusement, puis on abandonne le liquide pendant cinq jours en agitant souvent. On filtre alors, on recueille le précipité, on le lave à l'eau, puis on l'additionne de 750 cm^3 environ de carbonate de sodium; on chauffe ensuite le liquide au bain-marie entre 45 et 50° pendant une demi-heure, on laisse alors refroidir jusqu'au lendemain, puis on filtre.

Ces premières opérations ont pour but d'éliminer par solution, les glucosides de l'émodine et de la rhéine.

On traite maintenant le résidu insoluble par une solution de carbonate de sodium à 2 %, on porte progressivement le liquide jusqu'à 70° et on le maintient à cette température pendant trois quarts d'heure, en ayant soin d'agiter souvent, puis on filtre le liquide chaud.

On reprend ensuite la partie du produit qui ne s'est pas dissoute par ce premier traitement et on lui fait subir successivement, une série de traitements identiques en recueillant chaque fois séparément, les liquides de filtration à chaud. Ces liquides précipitent par refroidissement. Après

un jour de repos, on les filtre, on recueille chaque précipité à part, et on précipite les solutions aqueuses alcalines, par addition d'un léger excès d'acide chlorhydrique.

Pour suivre la marche de l'opération, après chaque traitement à chaud, on prend le point de fusion du produit de dédoublement, d'abord du résidu insoluble dans le carbonate, puis du précipité formé par refroidissement de la solution alcaline, et enfin du précipité qui a pris naissance par addition d'acide à ces solutions froides filtrées.

On réunit d'une part, les produits qui fondent entre 184 et 186° et d'autre part ceux qui fondent entre 199 et 201°.

Les produits fondant de 184 à 186° se rencontrent exclusivement dans les précipités qui se forment par addition d'un acide à la solution alcaline froide.

Le produit fondant de 199 à 201° se retrouve dans le produit insoluble et dans quelques uns des précipités qui se déposent par refroidissement de la solution alcaline. Les précipités de cette catégorie, qui ont des points de fusion inférieurs à 199—201°, sont réunis et soumis à un nouveau traitement par le carbonate à 70°. Pour terminer on fait cristalliser dans l'alcool éthylique les produits fondant de 184 à 186°, et dans l'alcool méthylique ceux qui fondent de 199 à 201°.

Cette méthode est longue, difficile et délicate à conduire. En effet, si on chauffe trop fort ou trop longtemps, le produit se décompose complètement, si on ne chauffe pas assez fort ou pas assez longtemps, la séparation ne s'effectue pas. Mais à côté de ces inconvénients, cette méthode a eu pour nous l'avantage inappréciable de nous permettre d'aboutir.

Glucoside de l'acide chrysophanique. — Chrysophanéine (1).

On obtient ce corps à l'état pur, en soumettant à des cristallisations répétées dans l'alcool à 92°, les précipités dont les produits de dédoublement fondent de 184 à 186°. On continue les cristallisations jusqu'à ce que le glucoside ne renferme plus de méthoxyle, ce qu'on reconnaît à ce que le produit de dédoublement chauffé avec de l'acide iodhydrique dans l'appareil de Zeisel, ne donne plus lieu à la formation d'iodure d'argent.

(1) Kubly a donné le nom de chrysophane à un produit qu'il considérait, à tort, comme un glucoside de l'acide chrysophanique. De plus, le nom de chrysophane avait déjà été donné à l'acide chrysophanique par Hugo Muller et Warren de la Rue, qui avaient reconnu que ce corps ne possédait pas les caractères d'un acide. Dans ces conditions, nous avons estimé qu'il était nécessaire de désigner par un nom nouveau, le véritable glucoside de l'acide chrysophanique.



La chrysophanéine cristallise en fines aiguilles d'un beau jaune, elle est inodore et insipide.

Au point de vue de la solubilité, elle présente beaucoup de ressemblance avec la rhéopurgarine, mais elle est beaucoup moins soluble que celle-ci. Elle est insoluble dans l'eau froide, un peu soluble dans l'eau chaude.

Elle est quasi insoluble dans l'alcool absolu et dans l'alcool méthylique à froid, un peu soluble à chaud, plus soluble dans les alcools dilués.

Elle est insoluble dans l'acétone et l'éther acétique à froid, un peu soluble à chaud.

Elle se dissout un peu dans l'acide acétique glacial surtout à chaud. Elle est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène, le toluène. La pyridine est le seul dissolvant organique qui la dissolve facilement. Elle se dissout dans la soude caustique en donnant une solution rouge-brunâtre. Elle est insoluble dans l'ammoniaque, toutefois le liquide se colore en rouge. Elle se conduit de même en présence du carbonate de sodium, avec cette différence que le liquide est à peine coloré.

Son point de fusion varie sensiblement suivant la manière dont on la chauffe. Chauffée rapidement dans un tube capillaire, elle fond vers 248—249°, chauffée lentement, elle fond déjà à 242—243°. Toutefois la fusion n'est pas très nette, le produit se ramollit d'abord, puis devient transparent et enfin coule. Par ébullition avec les acides dilués, la chrysophanéine se dédouble; il y a formation d'un sucre réducteur et d'un corps jaune cristallin.

Nature du sucre réducteur.

Ce sucre ne saurait être que du d. glucose, puisque la chrysophanéine a été obtenue en partant de la rhéopurgarine qui, par dédoublement fourni, en fait de sucre, exclusivement du d. glucose.

Nature du corps jaune.

Ce corps cristallise en tables bien formées d'un jaune clair. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et les autres dissolvants organiques ordinaires. Il est insoluble dans les solutions de carbonate de sodium qui, contrairement à ce qui se passe avec son glucoside, ne se colore absolument pas, il est soluble dans les alcalis caustiques qu'il colore en rouge intense. Traité par l'acide iodhydrique dans l'appareil de Zeisel il ne fournit pas trace d'iodure d'argent. Il ne contient donc pas de méthoxyle.

Chauffé dans un tube capillaire, il fond à 193—194° (sans correction) et à 195—196° dans l'appareil de Roth.

Ce sont là les propriétés de l'acide chrysophanique. Exception faite pour le point de fusion qui n'était pas définitivement établi.

Les combustions, dont nous donnons les résultats ci-dessous, ont été faites avec du produit séché à 135°.

	I.	II.	Calculé pour : $C_{15}H_{10}O_4$
Substance	0,2012	0,2025	
CO_2	0,5209	0,5244	
Eau	0,0755	0,0753	
C %	70,60	70,62	70,86
H %	4,17	4,13	3,93

Le produit que nous avions en mains était donc bien de l'acide chrysophanique. C'est la première fois, croyons-nous, que ce corps a été obtenu à l'état pur, complètement exempt d'un produit voisin contenant un méthoxyle qui en abaisse le point de fusion.

Dosage des constituants de la chrysophanéine.

Dosage de l'acide chrysophanique.

Ce dosage a été fait par la méthode que nous avons indiquée pour le dosage des oxyméthylanthraquinones, dans le produit insoluble dans le carbonate de sodium, c'est-à-dire que le glucoside a été dédoublé par ébullition avec de l'acide sulfurique dilué en présence de l'alcool; après élimination de l'alcool, l'acide chrysophanique a été recueilli sur un filtre, séché, puis pesé. Au poids trouvé on a ajouté celui de l'acide qui était resté en solution dans l'eau et fixé sur le filtre et qu'on en a extrait par l'éther.

Voici les résultats de ces dosages :

	I.	II.
Substance	0,7614	0,7718
Acide chrysophanique	0,4628	0,4694
Acide chrysophanique %	60,78	60,82

Théoriquement nous aurions dû trouver 61,06 % de $C_{15}H_{10}O_4$.

Dosage du d. glucose.

Pour faire ce dosage nous avons dédoublé la chrysophanéine par ébullition avec de l'acide sulfurique dilué en présence de l'alcool, comme pour le dosage de l'acide chrysophanique. Après filtration et lavage du



précipité les liquides ont été réunis, agités avec de l'éther, pour enlever les dernières traces d'acide chrysophanique, puis additionnés d'un excès de carbonate de plomb pur et concentrés à petit volume. Après refroidissement, le mélange a été additionné de deux volumes d'alcool à 92°. Le lendemain la solution a été filtrée, concentrée à petit volume, puis abandonnée au repos. Après plusieurs jours, lorsque le produit est entièrement cristallisé, il a été séché, d'abord à froid en présence de l'acide sulfurique concentré, puis à 50°.

Ces dosages nous ont donné les résultats ci-dessous :

	I.	II.
Substance	0,7614	0,7718
d. glucose	0,3270	0,3321
d. glucose °/₀	42,94	43,01

D'après la théorie nous aurions dû trouver 43,26 °/₀ de d. glucose

Les résultats des dosages de l'acide chrysophanique et du d. glucose concordent donc parfaitement. Ils démontrent que par hydrolyse la chrysophanéine ne donne pas autre chose que du d. glucose et de l'acide chrysophanique, et qu'elle se dédouble d'après l'équation suivante :

$$C_{21}H_{20}O_9 + H_2O = C_{15}H_{10}O_4 + C_6H_{12}O_6.$$

Le glucoside que nous venons d'étudier est donc incontestablement le glucoside de l'acide chrysophanique. Jusqu'ici ce corps n'avait jamais été obtenu à l'état complètement pur. Le produit que nous avons isolé, il y a quelques années(1), contenait encore de petites quantités d'un glucoside voisin à poids moléculaire plus élevé, comme le démontre le dosage dont nous avons alors donné le résultat.

Quant au produit désigné par KUBLY(2) sous le nom de chrysophane, il ne pouvait contenir que très peu de glucoside de l'acide chrysophanique. Cela résulte, d'abord de la description même qu'en donne l'auteur (corps amorphe soluble dans l'eau, doué d'une sauveur amère, etc.), puis de l'étude qu'en a faite HUNKEL(3). Celui-ci ayant préparé le chrysophane de KUBLY, a constaté, qu'il était formé par un mélange d'une substance amère, peut-être d'un peu de glucoside et parmi d'autres produits, d'un sucre.

---

(1) E. GILSON : *Les principes actifs de la rhubarbe*. Communication préliminaire. Revue pharm. Juin 1898.

(2) KUBLY : l, c. S. 22.

(3) HUNKEL : l. c., S. 213.

Nouveau glucoside.

Rhéochrysine.

Nous avons découvert ce nouveau glucoside dans le produit qui n'a pas été dissous dans les solutions chaudes de carbonate de sodium et dans les précipités, dont les produits de dédoublement fondent de 199 à 201° (voir la méthode, p. 485). Ces différentes portions ont été réunies, puis purifiées, par cristallisation dans l'alcool méthylique, jusqu'à ce que le point de fusion du produit de dédoublement ne s'élève plus. Ce point de fusion est alors de 204° (sans correction).

D'après Hesse, l'acide chrysophanique étant toujours accompagné, dans la rhubarbe, d'acide méthylchrysophanique, nous étions disposé à croire que nous nous trouvions en présence d'un glucoside de ce dernier corps. Nous verrons plus loin qu'il n'en était pas ainsi.

Le glucoside obtenu comme nous venons de le dire, et que nous appellerons *rhéochrysine,* ressemble énormément à la chrysophanéine, et à première vue, on ne saurait les distinguer l'un de l'autre.

Ce sont les mêmes petites aiguilles jaunes, inodores, insipides, insolubles dans l'eau froide, un peu solubles dans l'eau chaude.

Les caractères de solubilité de la rhéochrysine sont, à peu de chose près, les mêmes que ceux de la chrysophanéine. Seule l'action des alcalis permet de les distinguer.

La rhéochrysine se colore en rouge par la soude caustique, mais elle ne s'y dissout pas.

Elle est insoluble dans le carbonate de sodium et dans l'ammoniaque, ce dernier liquide se colore très légèrement.

On se rappelle que la chrysophanéine se dissout lentement dans la soude caustique et que, si elle est insoluble dans l'ammoniaque et le carbonate de sodium, ces liquides se colorent cependant.

Par ébullition avec les acides dilués, la rhéochrysine se dédouble et donne naissance à un sucre réducteur et un corps jaune cristallisé, que nous appellerons *rhéochrysidine.*

Nature du sucre réducteur.

Celui-ci ne saurait être que du d. glucose pour la raison que nous avons déjà indiquée à propos de la chrysophanéine, à savoir, que le produit a été obtenu en partant de la rhéopurgarine, qui par hydrolyse ne fournit, en fait de sucre, que du d. glucose.

Propriétés de la rhéochrysidine.

Par refroidissement de sa solution benzènique, la rhéochrysidine cristallise en petits cristaux brillants d'un jaune clair. Par évaporation lente de sa solution, on peut obtenir des cristaux tabulaires bien formés et relativement volumineux. Les cristaux qui sont décrits ci-dessous ont été obtenus par ce procédé.

C'est à l'obligeance de notre collègue, M. STÖBER, que nous devons cette description. Nous sommes heureux de pouvoir lui présenter ici nos plus vifs remercîments.

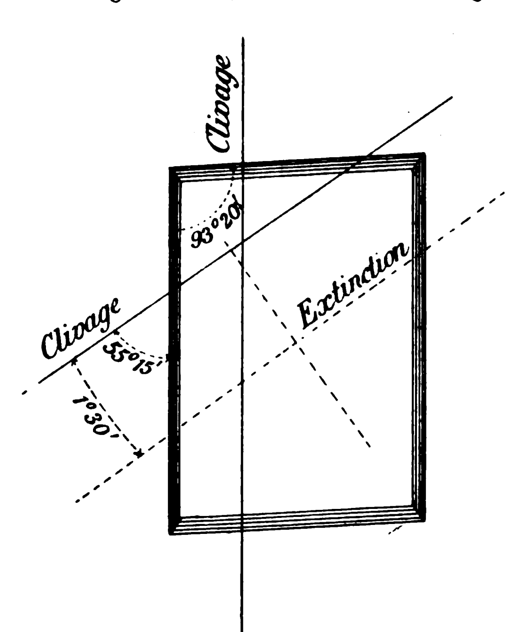
Description des cristaux.

RHÉOCHRYSIDINE.

Cristaux monocliniques. B. = 93°20′ (approx.).

Paillettes jaunes, très minces, presque rectangulaires, aplaties suivant o,10 (fig.); des facettes *hko* et *okl*, brillantes, mais fortement bombées, se montrent sur les bords des paillettes. Macles rares suivant (100).

Deux clivages : le premier, très facile, suivant une face (hol), formant un angle de 55°15′ avec (100); le second, moins facile, suivant (100). Les directions d'extinction sur (0,10) sont presque parallèles et perpendiculaires aux clivages faciles; elles forment un angle de 1°30′ (resp. 88°30′) avec ce clivage (lumière jaune). Double réfraction très énergique; même les paillettes les plus minces montrent encore plusieurs courbes d'interférence en lumière convergente monochromatique; comme l'épaisseur des paillettes n'est pas rigoureusement uniforme, des courbes d'interférence, mais très irrégulières apparaissent aussi en lumière monochromatique parallèle. Fortement pléochroitique dans les sections perpendiculaires à (0,10); des lamelles de clivage suivant (hol) sont jaunes citron parallèlement à leur allongement et rouges brun dans une direction perpendiculaire. Les angles indiqués dans la figure ont été mesurés sous le microscope.



Chauffée la rhéochrysidine fond à 204° (sans correction) et à 206—207° dans l'appareil de ROTH. Au point de vue des caractères de solubilité la rhéochrysidine rappelle, jusqu'à un certain point, l'acide chrysophanique, toutefois elle est beaucoup moins soluble que celui-ci. Elle est insoluble dans l'alcool absolu, l'alcool à 92° et l'alcool méthylique à froid; un peu soluble à chaud, à peu près insoluble dans l'acétone, un peu soluble dans l'éther acétique, l'acide acétique glacial, l'éther, le chloroforme, le benzène et le toluéne. Son meilleur dissolvant est la pyridine. Elle se dissout difficilement dans la soude caustique, elle est insoluble dans le carbonate de sodium et dans l'ammoniaque. Toutefois, après quelque temps, ce dernier liquide prend une légère coloration rose.

Les combustions du produit sèché, à 105°, ont donné les résultats suivants :

	I.	II.	III.	
Substance	0,2114	0,2195	0,2008	
CO_2	0,5237	0,5437	0,4973	
Eau	0,0854	0,0859	0,0796	
				Calculé pour : $C_{16}H_{12}O_5$
C %	67,55	67,54	67,54	67,60
H %	4,48	4,35	4,40	4,23

Il est donc évident que ce corps n'est pas de l'acide méthylchrysophanique. En effet, celui-ci, qui a pour formule, $C_{16}H_{12}O_4$, aurait dû donner d'après le calcul :

C % 71,64
H % 4,48

Nous sommes loin de là et nos résultats s'appliquent au contraire exactement à un corps de la formule, $C_{16}H_{12}O_5$.

Ayant reconnu que le produit chauffé avec de l'acide iodhydrique, dans l'appareil de ZEISEL, donnait lieu à la formation d'iodure d'argent, nous avons recherché s'il renfermait un groupement méthoxyle ou éthoxyle.

Nous avons employé la méthode de FEIST, qui consiste à chauffer le produit à analyser, avec de l'acide iodhydrique, dans l'appareil de ZEISEL, dans lequel on a remplacé la solution alcoolique d'azotate d'argent par une solution alcoolique de diméthylaniline Si le produit contient un groupe méthoxyle, on obtient l'iodure de triméthylphénélium fondant vers 211—212°, tandis qu'il se forme de l'iodure de diméthyléthylphénélium fondant entre 124,5 et 126°, si le produit renferme un groupe éthoxyle. En opérant d'après cette méthode, nous avons obtenu, par distillation de la solution

alcoolique, des cristaux blancs, qui après lavage à l'éther fondaient vers 210°.

Il était donc établi que la rhéochrysidine contenait un groupement méthoxyle.

Nous en avons fait le dosage, par la méthode de Zeisel et nous avons obtenu les résultats suivants :

	I.	II.
Substance	0,2176	0,2795
Iodure d'argent	0,1743	0,2224
OCH_3 %	10,58	10,50

Calculé pour :

$C_{15}H_9O_4OCH_3$

OCH_3 % 10,91

Ces résultats concordent donc avec ceux des combustions.

Détermination de la grandeur moléculaire.

Le produit étant trop peu soluble à froid pour que nous puissions employer la méthode cryoscopique, nous avons fait cette détermination par ébullioscopie. Le produit avait préalablement été séché à 105°.

	I.	II.	III.
Acide acétique	15,4302	15,4302	15,1102
Point d'ébullition	1,195	1,195	1,195
Substance	0,1828	0,2682	0,2685
Point d'ébullition de la solution	1,305	1,345	1,355
Poids moléculaire	271	293	[illegible]80
Poids molécul. calculé pour $C_{16}H_{12}O_5$	284		

Dosage des produits de l'hydrolyse de la rhéochrysine.

Nous avons effectué le dédoublement du glucoside et les dosages du sucre et de la rhéochrysidine par la méthode que nous avons indiquée à propos de la chrysophanéine ; nous pouvons donc nous dispenser de la décrire à nouveau et nous nous bornerons à donner nos résultats.

Dosage de la rhéochrysidine.

	I.	II.
Substance	0,7424	0,7648
Rhéochrysidine	0,4715	0,4853
Rhéochrysidine %	63,51	63,45



D'après les calculs nous aurions dû trouver pour un glucoside de la formule $C_{22}H_{22}O_{10}$, se dédoublant en fixant une molécule d'eau 63,68 %.

DOSAGE DU d. GLUCOSE.

	I.	II.
Substance	0,7424	0,7648
d. glucose	0,2981	0,3065
d. glucose %	40,15	40,08

Théoriquement nous aurions dû trouver 40,35 %.

Ces résultats, qui confirment l'exactitude de la formule $C_{16}H_{12}O_5$ que nous avons assignée à la rhéochrysidine, nous démontrent, en outre, que son glucoside se dédouble par hydrolyse d'après l'équation suivante :

$$C_{22}H_{22}O_{10} + H_2O = C_{16}H_{12}O_5 + C_6H_{12}O_6.$$

Voici pour terminer les résultats des combustions de la rhéochrysine. Le produit avait au préalable été séché à 135°.

	I.	II.	Calculé pour : $C_{22}H_{22}O_{10}$
Substance	0,2065	0,2067	
CO_2	0,4667	0,4472	
Eau	0,0968	0,0964	
C %	58,99	59,00	59,19
H %	5,20	5,18	4,93

Ces données concordent parfaitement avec celles des différents dosages que nous venons d'indiquer et établissent définitivement l'exactitude des formules $C_{16}H_{12}O_5$ et $C_{22}H_{22}O_{10}$, que nous avons attribuées respectivement, à la rhéochrysidine et à la rhéochrysine.

Il est donc acquis, qu'il existe dans la rhubarbe un glucoside qui se dédouble par hydrolyse en d. glucose et en un corps représenté par la formule $C_{15}H_9O_4(OCH_3)$. C'est ce corps qui a induit HESSE en erreur et lui a fait admettre la présence de l'acide méthylchrysophanique à côté de l'acide chrysophanique.

C'est bien la rhéochrysidine qui abaisse le point de fusion de l'acide chrysophanique. Nous nous en sommes assuré en faisant des mélanges des deux corps en proportions différentes et en prenant les points de fusion.

Un mélange de :

1 p. acide chrysophanique et 1 p. rhéochrysidine fond à 163—167°.
1 p. » » et 3 p. » » à 180—187°.
3 p. » » et 1 p. » » à 163—184°.

Ceci nous prouve, comme nous le disions dans notre historique, combien il est dangereux de conclure à l'existence d'un corps avant de l'avoir isolé.

Nous avions pensé d'abord pouvoir identifier la rhéochrysidine avec le physcion de O. Hesse(1) qui a la même composition centésimale, mais l'étude de l'action de l'acide iodhydrique nous a démontré que nous avions affaire à un autre produit. En effet, tandis que d'après Hesse(2) le physcion, traité par l'acide iodhydrique donne naissance à du protophyscion $C_{15}H_{10}O_5$, fondant à 198° ou à du protophyscihydron $C_{15}H_{12}O_4$ fondant à 210° suivant que l'action de l'acide est plus ou moins prolongée. Nous avons obtenu après un traitement de la rhéochrysidine pendant une heure, avec de l'acide iodhydrique 1,7, un produit cristallin d'un jaune clair. Sous l'action de la chaleur ce produit noircit et ne fond qu'après décomposition vers 270°.

La présence dans la rhubarbe d'un corps de la formule du physcion, qui avait été désigné d'abord sous le nom d'acide chrysophanique, présente un intérêt particulier au point de vue de l'histoire de ce corps et des discussions auxquelles son étude a donné lieu.

Comme nous l'avons dit plus haut, l'acide chrysophanique a été découvert en 1843 par Rochleder et Heldt dans un lichen, le *Parmelia parietina*.

L'année suivante, Schlossberger et Döpping prétendirent avoir retrouvé le même corps dans la rhubarbe.

Liebermann et Fischer ayant étudié le produit de la rhubarbe y découvrirent un dioxyméthylanthraquinone et à partir de ce moment, c'est ce corps qui fut désigné sous le nom d'acide chrysophanique. Plus tard, Hesse ayant repris l'étude du produit jaune du *Parmelia parietina,* reconnut que celui-ci n'était pas de l'acide chrysophanique, au sens que l'on donnait à ce nom depuis les travaux de Liebermann et Fischer et il l'appela *physcion.*

Nous venons de prouver maintenant qu'il existe en réalité dans la rhubarbe, deux dérivés de l'anthraquinone insolubles dans le carbonate de sodium. L'un, l'acide chrysophanique, qui est un dioxyméthylanthraquinone, l'autre, la rhéocrysidine, qui est un isomère de physcion; c'est-à-dire du produit qui avait été désigné tout d'abord sous le nom d'acide chrysophanique.

---

(1) O. Hesse : Liebig's Ann. Bd. 284, S. 178.

(2) O. Hesse : Liebig's Ann. Bd. 284, S. 185— 181.

Ceci, joint aux difficultés nombreuses qu'il faut vaincre pour séparer ces deux corps, explique les différences considérables que l'on constate dans les points de fusion renseignés par les auteurs, ainsi que dans les résultats de leurs analyses, différences qui furent le point de départ de discussions qui durèrent pendant des années, relativement à la formule qu'il convenait d'attribuer à l'acide chrysophanique.

Nous avons démontré, au courant de ce travail, que la rhéopurgarine se dédouble par hydrolyse en d. glucose, acide chrysophanique, rhéochrysidine, émodine et rhéine.

Nous venons d'étudier les glucosides de l'acide chrysophanique et de la rhéochrysidine, nous devrions examiner maintenant ceux de l'émodine et de la rhéine. Malheureusement, il nous a été impossible jusqu'ici, de les isoler à l'état pur.

Nous avons essayé les méthodes les plus diverses, et toujours nous avons obtenu des produits souillés par des quantités, plus ou moins élevées, de glucosides de l'acide chrysophanique et de la rhéochrysidine. On comprendra aisément que l'altérabilité des glucosides de l'émodine et de la rhéine constitue, en outre, un obstacle considérable à leur isolement.

Il nous reste maintenant trois questions intéressantes à résoudre.

1° La rhéopurgarine contient-elle les glucosides de l'acide chrysophanique, de la rhéochrysidine, de l'émodine et de la rhéine préformés, ou bien ceux-ci prennent-ils naissance au courant des manipulations exigées pour leur séparation, par oxydation ou de toute autre façon?

2° La rhéopurgarine est-elle constituée exclusivement par ces glucosides?

3° La rhéopurgarine est-elle une combinaison ou un simple mélange de glucosides?

L'analyse élémentaire de la rhéopurgarine et des dosages des oxyméthylanthraquinones qu'elle contient permettront de résoudre les deux premières questions.

Voici d'abord les résultats des combustions de la rhéopurgarine :

	I.	II.
Substance	0,2026	0,2114
CO_2	0,4392	0,4585
Eau	0,0930	0,0955
C %	59,02	59,15
H %	5,10	5,02



Les différents glucosides devraient donner d'après le calcul :

	La chrysophanéine	La rhéochrysine
C %	60,57	59,19
H %	4,80	4,93
	Le glucoside de l'émodine	Le glucoside de la rhéine
C %	58,33	56,50
H %	4,63	4,03

D'autre part, si la rhéopurgarine contient une molécule de chacun des glucosides nous aurions dû trouver théoriquement

C % 58,62
H % 4,59

On voit donc que la rhéopurgarine présente sensiblement la composition centésimale d'un mélange, ou d'une combinaison des glucosides dans le rapport de leurs poids moléculaires.

DOSAGE DES OXYMÉTHYLANTHRAQUINONES DANS LA RHÉOPURGARINE.

Ces dosages ont été faits d'après la méthode que nous avons indiquée à propos de la chrysophanéine. Ils nous ont donné les résultats suivants :

	I.	II.
Substance	0,5849	0,7554
Oxyméthylanthraquinones	0,3644	0,4701
Id. %	62,30	62,23

D'après le calcul les différents glucosides doivent donner en oxyméthylanthraquinones libres :

La chrysophanéine	La rhéochrysine
61,06 %	63,68 %
Le glucoside de l'émodine	Le glucoside de la rhéine
62,50 %	63,68 %

Et si la rhéopurgarine contient une molécule de chacun des glucosides nous aurions dû trouver 62,76 % d'oxyméthylanthraquinones libres.

Ceci démontre, que le poids moléculaire moyen des dérivés de l'anthraquinone qui entrent dans la composition de la rhéopurgarine, est identique au poids moléculaire moyen des oxyméthylanthraquinones qui se forment par hydrolyse des divers glucosides.

Nous pouvons déduire des résultats de ces analyses d'abord : que la rhéopurgarine contient les glucosides préformés, et qu'ils ne prennent certainement pas naissance par oxydation au courant de leur préparation et ensuite, qu'elle est constituée exclusivement par ces glucosides,

Il nous reste un dernier point à examiner : la rhéopurgarine constitue-t-elle une combinaison ou un simple mélange de glucosides?

Lorsque nous avons réussi à isoler, pour la première fois, la rhéopurgarine, nous croyions avoir affaire à un mélange de glucosides. Petit à petit cependant, les faits que nous avons observés sont venus modifier notre opinion à cet égard et nous ont amené à considérer plutôt la rhéopurgarine comme une combinaison, sur la nature de laquelle nous ne sommes cependant pas encore fixé.

Voici les faits sur lesquels nous basons cette opinion :

1° La rhéopurgarine est soluble dans les solutions faibles de carbonate de sodium et la chrysophanéine ainsi que la rhéochrysine, qui en font partie, y sont insolubles lorsqu'elles ont été isolées.

2° Si on dissout la rhéopurgarine dans le carbonate de sodium, on voit se former, après quelque temps, un précipité constitué de chrysophanéine et de rhéochrysine. La précipitation, qui est assez abondante au commencement, se ralentit petit à petit, mais se prolonge cependant pendant des semaines.

Les choses se passent donc comme si la rhéopurgarine se dédoublait lentement. Il ne peut pas être question d'une précipitation par l'anhydride carbonique de l'air, ou à la suite d'une oxydation, car l'expérience réussit également à l'abri de l'air, dans un récipient rempli et parfaitement clos.

3° Si on précipite par un acide, une solution de rhéopurgarine dans le carbonate de sodium et si après avoir recueilli et lavé le précipité, on essaye de le dissoudre dans la même solution alcaline, on constate qu'il ne s'y dissout plus que partiellement. Encore une fois le produit paraît s'être dédoublé.

4° Si, après avoir fait cristalliser la rhéopurgarine dans l'alcool méthylique, de façon à avoir un produit formé de cristaux relativement volumineux et incomplètement solubles dans le carbonate de sodium, on examine ces cristaux au microscope dans une goutte de ce dernier réactif, on constate que tous sont corrodés et partiellement dissous, mais qu'aucun n'est dissous complètement. Ce qui prouve que le produit n'est pas constitué par un mélange de cristaux de glucosides solubles et d'autres de glucosides insolubles, mais bien par une seule combinaison cristalline. Rappelons encore que ces cristaux agissent tous de la même façon sur la lumière polarisée.

5° Par cristallisation de la rhéopurgarine, on ne peut séparer complètement les glucosides de l'acide chrysophanique et de la rhéochrysidine



des glucosides de l'émodine et de la rhéine, que par la transformation et l'insolubilisation de ces derniers.

Tous ces faits s'expliquent parfaitement si l'on admet que les glucosides sont combinés dans la rhéopurgarine

Il est vrai que l'on pourrait également expliquer la solubilité des glucosides de l'acide chrysophanique et de la rhéochrysidine dans le carbonate de sodium, en admettant qu'ils se dissolvent à la faveur de la solution des glucosides de l'émodine et de la rhéine, mais alors on ne saurait comprendre que difficilement pourquoi ils se précipitent lentement après s'être dissous, tandis que la chose paraît toute naturelle, si la rhéopurgarine est une combinaison qui se dédouble petit à petit.

Quant aux deux derniers faits, (une seule espèce de cristaux; impossibilité de séparer les glucosides par simple cristallisation sans décomposition), pris isolément, ils pourraient également s'expliquer s'il était démontré que les glucosides sont isomorphes.

La rhéopurgarine n'est donc pas un simple mélange de glucosides cristallisés. Nous admettons que c'est, ou bien une combinaison chimique peu stable, ou bien une sorte de combinaison moléculaire.

Avant de terminer, nous avons cru utile de rechercher si la rhéopurgarine de différentes origines avait la même composition. Dans ce but, nous avons analysé deux rhéopurgarines, la première provenant d'une rhubarbe de Shensi, la seconde d'une rhubarbe de Shanghaï.

Les analyses ont comporté des combustions et des dosages d'oxyméthylanthraquinones.

COMBUSTIONS.

1. — *Rhubarbe de Shensi.*

Nous avons donné les résultats de ces combustions plus haut, page 497.

Voici les moyennes que nous avons obtenues :

C °/o	59,085
H °/o	5,06

2. — *Rhubarbe de Shanghaï.*

	I.	II.
Substance	0,2000	0,2090
CO_2	0,4339	0,4526
Eau	0,0914	0,0929
C °/o	59,16	59,05
H °/o	5,07	4,94



Si la rhéopurgarine contient une molécule de chacun des glucosides, nous aurions dû trouver d'après le calcul :

C %	58,62
H %	4,59

DOSAGES DES OXYMÉTHYLANTHRAQUINONES.

Rhubarbe de Shensi.

Moyenne des deux analyses que nous avons données plus haut, page 497, 62,26 %.

Rhubarbe de Shanghaï.

	I.	II.
Substance	0,8896	0,7418
Oxyméthylanthraquinones	0,5523	0,4594
» %	62,09	61,93

Théoriquement nous aurions dû trouver, pour une combinaison ou un mélange contenant une molécule de chacun des glucosides 62,76 % d'oxyméthylanthraquinones.

Il est donc démontré, que deux rhéopurgarines d'origine absolument différente, ont la même composition. Cette composition est celle d'une combinaison ou d'un mélange contenant une molécule de chacun des glucosides. Car si nous trouvons légèrement trop de carbone dans les combustions, cela peut s'expliquer facilement par une légère prédominance de la chrysophanéine et de la rhéochrysine qui sont plus riches en carbone et moins altérables que les glucosides de l'émodine et de la rhéine, qui ont pu être partiellement insolubilisés dans la rhubarbe même, par suite de la dessication et de la conservation. A l'appui de cette manière de voir nous rappellerons, que la rhéopurgarine abandonne toujours un faible résidu insoluble, formé de chrysophanéine et de rhéochrysine, lorsqu'on la traite par le carbonate de sodium.

Hâtons-nous de le dire cependant, ces résultats sont insuffisants pour nous faire admettre, d'une manière définitive, que la rhéopurgarine contient une molécule de chacun des glucosides.

Conclusions.

Nous croyons avoir réussi à élucider cette question, si embrouillée et depuis si longtemps discutée, de la nature des principes purgatifs de la rhubarbe de Chine.

Nous sommes arrivé à ce résultat par le moyen le plus sûr, en isolant, par une méthode excessivement simple et donnant le maximum de garantie



d'inaltérabilité, des principes définis et tels qu'ils se trouvent dans la drogue.

Les propriétés purgatives de la rhubarbe sont dues à un ensemble de glucosides, qu'on ne peut séparer sans les altérer plus ou moins profondément, et que nous avons appelé *rhéopurgarine*.

Celle-ci n'est pas un simple mélange; nous la considérons comme une combinaison sur la nature de laquelle nous ne sommes d'ailleurs pas encore fixé.

Elle contient quatre glucosides, la chrysophanéine, la rhéochrysine et les glucosides de l'émodine et de la rhéine.

La rhéopurgarine présente certains caractères de solubilité d'un intérêt tout particulier et que nous croyons devoir rappeler ici. Elle se dissout dans les solutions concentrées des acides formique, acétique, lactique, tartrique, citrique et gallique, ainsi que dans les solutions de tannin et de glucogalline, etc.

Cette faculté de la rhéopurgarine de se dissoudre dans des solutions de corps organiques, dont plusieurs ont été signalés dans la rhubarbe, nous explique comment il se fait, que la plupart des auteurs aient attribué les propriétés purgatives de cette drogue à un principe soluble dans l'eau.

En effet, la rhéopurgarine, qui est insoluble dans l'eau froide, passe en solution lorsqu'on traite la rhubarbe par ce liquide, grâce à la présence de certains corps tels que l'acide gallique, la glucogalline, etc.

L'acide cathartique de KUBLY et DRAGENDORFF, ainsi que le glucoside primaire d'AWENG sont des mélanges de rhéopurgarine et de produits qui la rendent soluble dans l'eau.

La rhéopurgarine possède une saveur amère prononcée, qu'elle communique à la rhubarbe. Il est donc vraisemblable que celle-ci ne contient pas de principe amer particulier à côté du principe purgatif, comme on l'admet généralement.

La rhéopurgarine administrée comme telle, en cachets, sans aucune addition de substances étrangères, purge légèrement à la dose de 0,40 à 0,50 gr. Il est probable que dans la rhubarbe, les mucilages, les matières pectiques, et peut-être d'autres produits encore renforcent son action purgative.

Au courant de nos recherches, nous sommes parvenu à isoler, à l'état pur, le glucoside de l'acide chrysophanique, nous l'avons appelé *chrysophanéine*. Hydrolysé par ébullition avec les acides dilués, il se dédouble en d. glucose et acide chrysophanique d'après l'équation suivante :

$$C_{21}H_{20}O_9 + H_2O = C_{15}H_{10}O_4 + C_6H_{12}O_6.$$

Ce glucoside nous a permis également d'obtenir l'acide chrysophanique à l'état pur, ce qu'on n'était pas parvenu à réaliser jusqu'à ce jour.

Nous avons isolé en outre un nouveau glucoside, la rhéochrysine $C_{22}H_{22}O_{10}$.

Celle-ci ressemble beaucoup à la chrysophanéine. Par ébullition avec les acides dilués elle se scinde en fournissant du d. glucose et de la rhéochrysidine.

Cette scission se fait d'après l'équation ci-dessous :

$$C_{22}H_{22}O_{10} + H_2O = C_{16}H_{12}O_5 + C_6H_{12}O_6.$$

Nous ne connaissons pas la constitution de la rhéochrysidine, nous savons seulement qu'elle contient un groupement méthoxyle. Ceci nous a permis de démontrer que l'acide méthylchrysophanique n'existait pas dans la rhubarbe, comme on l'admettait généralement depuis les travaux de HESSE; c'est la rhéochrysidine qui a induit cet auteur en erreur. En effet, elle contient un groupement méthoxyle comme nous venons de le voir, et elle abaisse le point de fusion de l'acide chrysophanique, lorsqu'elle est mélangée avec lui.

Enfin, nous avons établi que les dérivés du méthylanthraquinone, l'acide chrysophanique, la rhéochrysidine, l'émodine et la rhéine étaient préformés dans la rhubarbe, qu'ils y existaient sous forme de glucosides et qu'ils ne se formaient pas par oxydation comme le pensait HESSE.

TABLE DES MATIÈRES.

Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium.

Réponse au Prof. F. A. FODERÁ.

PAR

LE Dr L. DE BUSSCHER.

Sous ce même titre, nous avons publié un mémoire de 18 ½ pages, à l'effet d'exposer 103 expériences qui démontrent sans conteste, à notre sens, l'inefficacité du permanganate potassique comme antidote de la morphine(1).

Nous eûmes l'idée, — malencontreuse peut-être, — de consacrer un peu plus de 4 pages, en fin de ce travail, à la comparaison de nos résultats avec les 14 essais sur lesquels M. FODERÁ base sa conviction toute contraire.

Voici que le professeur italien emploie 15 ½ pages des *Archives*(2) pour célébrer ses expériences et tâcher à anéantir les nôtres, ce avec une fougue toute méridionale.

Une revue comme celle-ci ne devrait pas être utilisée pour de telles polémiques, dont ses lecteurs ne pourront guère approuver la forme, — à moins que, d'après le principe appliqué par VIRCHOW à ses Archives, on n'ait pas voulu priver M. FODERÁ du droit de se blâmer lui-même.

Nous estimons avoir employé des arguments sérieux, et un ton dont la modération ne justifie en rien une semblable réplique.

(1) *Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium*, par le Dr L. DE BUSSCHER. (Ces *Archives*, vol. XIII, fasc. III et IV, pp. 309 à 327.)

(2) *Encore sur la prétendue désintoxication, etc.* Réponse au Mémoire du Dr L. DE BUSSCHER, par le Prof. F. A. FODERA. (Ces *Archives*, vol. XIV, fasc. III et IV, pp. 273 à 288.)



C'est pourquoi nous ne croyons pas devoir y répondre plus longuement. Une réponse.... vigoureuse en italien, de notre part, pourrait avoir le même effet quant à la forme; des arguments, qu'ils fussent modérés ou violents, ne changeraient pas davantage notre conviction respective quant au fond.

Que M. FODERÀ nous montre une série d'animaux *mortellement* empoisonnés par la morphine, et sauvés ensuite par le permanganate, *même dilué :* nous nous rangerons aussitôt à son avis.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Londres; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **H. Kionka**, Jena; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **K. Morishima**, Kyoto; **R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, Munich.

VOLUME XV (DÉDIÉ A C. BINZ)
avec 1 figure intercalée dans le texte, 8 graphiques, 7 planches et 1 portrait.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1905.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Londres; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **H. Kionka**, Jena; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **K. Morishima**, Kyoto; **R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, Munich.

VOLUME XV (DÉDIÉ A C. BINZ)

avec 1 figure intercalée dans le texte, 8 graphiques, 7 planches et 1 portrait.

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20. RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

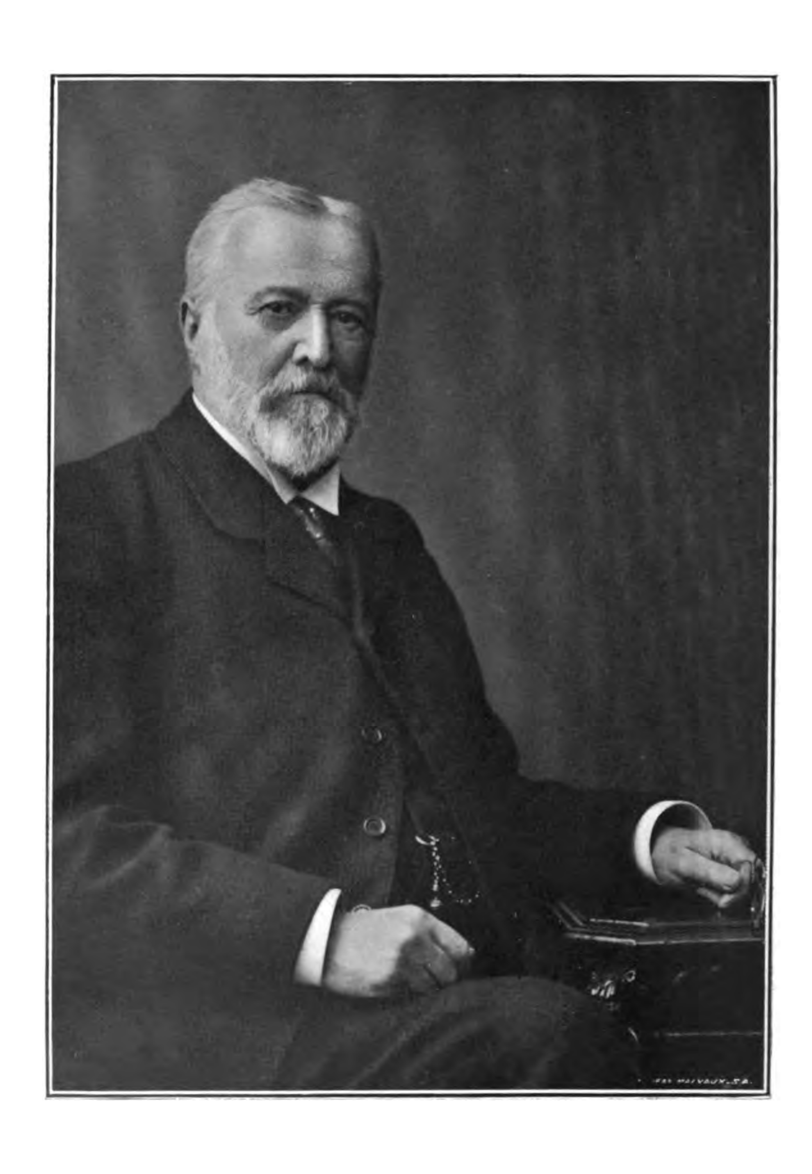
PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1905.



Table des matières du vol. XV (dédié à C. Binz).





Carl BINZ

Professeur à l'Université de Bonn.

Cher Maître,

A l'occasion de votre 50me *anniversaire de docteur, veuillez accepter de la part des auteurs l'hommage de ce 15*^{me} *volume des* ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE, *comme témoignage de sympathie pour votre personne et d'admiration pour votre œuvre.*

Reposez un instant avec nous votre regard sur le portrait, la carrière et les travaux de ce noble représentant de la Pharmacologie que vous êtes!

J.-F. HEYMANS.

Gand, le 7 août 1905.

CARL BINZ.

Carl Binz wurde geboren zu Berncastel an der Mosel am 1. Juli 1832. Er beendete seine Gymnasialstudien zu Trier im Herbst 1851 und bezog die Universität Würzburg, später Bonn, wo er am 7. August 1855 die Doktorwürde erlangte. Im März 1856 empfing er die Bestallung als Arzt. Er war dann zwei Jahre Assistent der medizinischen Klinik zu Bonn, absolvierte hier beim Husarenregiment sein Dienstjahr, zog 1859 nach Neapel, wo er bis 1861 als Arzt tätig war, und ging von da nach Berlin, um sich von neuem den medizinischen Studien zu widmen. Er arbeitete hier hauptsächlich bei Virchow und hörte die Klinik bei Frerichs. Ende 1862 habilitierte er sich bei der medizinischen Fakultät zu Bonn für die Fächer der inneren Medizin und der Pharmakologie und wurde 1868 zum Professor extraordinarius mit dem Lehrauftrage für Pharmakologie ernannt. Er gründete das Pharmakologische Institut der Universität und wurde Anfang 1873 zum Ordinarius des Faches befördert. Zwei Anerbietungen zur Berufung auf andere deutsche Universitäten lehnte er ab und blieb dauernd in Bonn. 1885/86 war er Rektor der Universität und von 1874 an sechsmal Dekan der medizinischen Fakultät. Seit 1879 ist er Mitglied der Kommission zur Bearbeitung der Pharmakopöe des Deutschen Reiches und seit 1900 Mitglied des damals neu geschaffenen Reichsgesundheitsrats.

Die wissenschaftlichen Arbeiten von C. Binz und seinen Assistenten und Schülern sowie von solchen Kollegen, denen er in den Räumen des Pharmakologischen Instituts Gastfreundschaft bot, sind in dem Verzeichnisse aufgeführt. Er selbst pflegte ausser der experimentellen Pharmakologie noch besonders die Geschichte der Medizin.

Sein Lehrbuch « Grundzüge der Arzneimittellehre », Berlin, 1866 bis 1901, hatte in dieser Zeit dreizehn Auflagen und elf Uebersetzungen; sein grösseres Werk « Vorlesungen über Pharmakologie », Berlin, 1886 und 1891, hatte zwei Auflagen und vier Uebersetzungen.

Verzeichnis der medizinisch-wissenschaftlichen Arbeiten und Abhandlungen, die von 1867 bis 1905 aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn hervorgegangen sind.

1867.

BINZ C. : Ueber die Wirkung antiseptischer Stoffe auf die Infusorien von Pflanzenjauche. Centralbl. f. d. med. Wiss., 20.

HERBST H. : Zur Kenntnis der antiseptischen Eigenschaften des Chinins. Doktordiss., Bonn.

BINZ C. : Die Einwirkung des Chinins auf Protoplasmabewegungen. Arch. f. mikros. Anat. Bd. 3.

SCHARRENBROICH C. : Das Chinin. als Antiphlogisticum. Doktordiss. Bonn und Centralbl. f. d. med. Wiss., 52.

1868.

BINZ C. : Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin. Hirschwald.

URNER F. A. : Die Chloressigsäure als Actzmittel. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Chinin als Hemmnis eines Oxydationsvorganges. Centralbl. f. d. med. Wiss., 31.

SCHWENGERS H. : Der Nachweis des Chinins im Harn. Doktordiss. Bonn.

FICKERT FR. : Experimenteller Beitrag über den Einfluss des Chinins bei Jauchevergiftung. Doktordiss. Bonn.

JANSEN N. : Beiträge zur Heilung des Keuchhustens (mittelst Chinins). Doktordiss. Bonn. Auf Veranlassung, mit den Mitteln und unter Aufsicht des Pharmakolog. Instit. ausgeführt.

CONZEN O. : Experimentelle Untersuchungen über einige Ersatzmittel des Chinins. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Pharmakologische Studien über Chinin. Virchow's Arch., Bd. 46.

— Die Verminderung der farblosen Blutkörperchen durch Chinin. Deutsche Klinik, 17.

— Der Einfluss des Weingeistes auf die Körperwärme bei gesunden und fiebernden Tieren. Sitzungsber. Niederhein. Ges. f. Natur- und Heilkunde. 7 Juni.

BOUVIER C. : Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf die Körpertemperatur. Pflüger's Arch., Bd. 2.

— Ueber die Wirkung des Alkohols auf die Körpertemperatur. Bonn. Neusser.



1870.

BINZ C. : Die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virchow's Arch., Bd. 51.

BAUM J. : Die Wirkung des Kampfers auf den tierischen Organismus. Centralbl. f. d. med. Wiss. 30.

GÜTZLOE E. : Ueber den Einfluss chemischer Agentien auf die Brownsche Molekularbewegung. Doktordiss. Bonn.

MAINZER M. : Ueber die Wirkung des Alkohols auf die Temperatur des gesunden Menschen. Doktordiss. Bonn.

SCHULTE A. : Ueber den Einfluss des Chinins auf einen Oxydationsprozess im Blute. Doktordiss. Bonn. Unter Mitwirkung von N. ZUNTZ. Wegen des Krieges war das Institut acht Monate geschlossen.

1871.

RANSONÉ J. H. R. : Ueber die Beziehungen des Chinins zum Blute. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Weitere Studien über Chinin. Berl. klin. Wochenschr., 47, 48.

1872.

MÜLLER M. : Ueber Hämoglobin und Chinin. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Quinine and the colourless bloodcorpuscles. Practitioner. London, Bd. 9.

BAUM J. : Beiträge zur Kenntniss der Kampferwirkung. Doktordiss. Bonn.

BOUVIER C. : Pharmakologische Studien über den Alkohol. Berlin. Hirschwald. Doktordiss. Bonn.

1873.

BINZ C. : Ueber Chinin und Blut. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 1.

SIEGEN TH. : Ueber die pharmakologischen Eigenschaften von Eucalyptus globulus. Doktordiss. Bonn.

GRISAR, V. V. : Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik der ätherischen Oele. Doktordiss. Bonn.

v. MOSENGEIL, C. : Ueber Beziehungen des Cyclamins zu septischen Erscheinungen und zum Auftreten niederer Organismen in höher organisirten Geschöpfen. Arch. f. klin. Chir., Bd. 15.

WOLTERS H. : Ueber das Ferrum candens als sogenanntes Derivans. Doktordiss. Bonn.

1874.

PICK R. : Ueber das Amylnitrit und seine therapeutische Anwendung. Doktordiss. Bonn.



MEYER H. : Ueber den Einfluss einiger flüchtigen Stoffe auf die Zahl der farblosen Zellen im Kreislauf. Doktordiss. Bonn.

STRASSBURG G. : Ueber die Ausscheidung der Kohlensäure nach Chinin. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 2.

— Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Alkohols im Fieber. Virchow's Arch., Bd. 60. (Auf Veranlassung und mit den Mitteln des Instituts von dessen Assistenten im Garnisonlazareth ausgeführt.)

BINZ C. : Der Anteil des Sauerstoffs an der Eiterbildung Virchow's Arch., Bd. 59.

1875.

DAUB P. : Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Körpertemperatur. Doktordiss. Bonn., 1874. Ferner im Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 3.

BINZ C. : Die Zerlegung des Jodkaliums im Organismus. Virchow's Arch , Bd. 62.

— Das Chinin. Nach den neueren pharmakologischen Arbeiten. Berlin. Hirschwald.

HERTZ A. : Das Chloroxaläthylin, toxikologisch und pharmakodynamisch untersucht. Doktordiss. Bonn.

PERETTI J. : Beiträge zur Toxikologie des Koffeins. Doktordiss. Bonn.

PICK R. : Zur physiologischen und therapeutischen Würdigung des Amylnitrits. Deutsche Arch. f. klin. Med., Bd. 17.

HEUBACH R. : Beiträge zur Pharmakodynamik des Chinins. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 5. — Mit literarischen und experimentellen Zusätzen von C. BINZ.

BINZ C. : Ueber einige Wirkungen ätherischer Oele. Ebd., Bd. 5.

— Der hemmende Einfluss einiger Pflanzenbasen auf organische Oxydationsvorgänge. Ber. d. deutsche chem. Ges., Bd. 8.

— Ueber den Werth des Weingeistes für die Ernährung. Sitzber. der Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk., 7 Juni.

— On some effects of Acohol. Journ. of Anat. and Physiol., Bd. 8.

— Erwiderung an H. KÖHLER in Halle. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 5.

SIEGFRIED : Ueber Hopfensurrogate. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspfl. Köln. Ferner : Sitzungsber. Niederrhein, 7. Dec.

1876.

BINZ C. : Die Ausscheidung des Weingeistes durch Nieren und Lungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 6.



BINZ C. : Ueber Santoninvergiftung und deren Therapie. Ebd.
— Zur Wirkungsweise schlafmachender Stoffe. Ebd.
SCHMIDT F. A. : Ueber die angebliche Ausscheidung des Weingeistes durch die Lungen. Doktordiss. Bonn.
WILHELM L. : Einige Untersuchungen über schlafmachende Mittel. Doktordiss. Bonn.
PATTON G. F. : Ueber Aetiologie und Therapie des Heufiebers. Doktordiss. Bonn. Ferner : Virchow's Arch. Bd. 69.

1877.

BINZ C. : Das Chinin als äusseres Heilmittel. Dtsche. med Wochenschr., 44.
— Ueber den sogenannten Antagonismus zwischen Atropin und Morphin. Ebd., 133.
— Zur Theorie der Salicylsäure- und Chininwirkung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 7.
— Ueber einige Wirkungen ätherischer Oele. Zweite Abhandlung. Ebd. Bd. 8.
— Ueber Jodoform und Jodsäure. Ebd. Bd. 8.
HEUBACH H. : Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Ebd.
AUERBACH S. : Beiträge zur Lehre vom Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Doktordiss. Bonn.
MÖLLER C. : Untersuchungen über Jodoform u. Jodsäure. Doktordiss. Bonn.
ESCHRNBURG TH. : Ueber die Sehnennaht. Doktordiss. Bonn.

1878.

BINZ C. : Der Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. Zweite Abhandlung. Virchow's Arch., Bd. 73.
— Beiträge zur Kenntniss der Kaffeebestandtheile. Arch f. exper. Pathol. u Pharm., Bd. 9.
HEUBACH H. : Quantitative Bestimmung des Alkohols im Harn. Ebd. Bd. 8.
TACKE M. : Das chlorsaure Kali in medicinischer Hinsicht. Doktordiss. Bonn.
HEUBACH H : Bettendorf's Reagens auf Arsen. Berl klin. Wochenschr. 24.
BINZ C. : Die Einwirkung der Kohlensäure auf salicylsaures Natron. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 10.
— Ueber Reduction des chlorsauren Kalis. Ebd.
HEUBACH H. : Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Berl. klin. Wochenschr., 52.
BURGER H : Spectroskopische Untersuchungen über die Constitution von Lösungen. Ber. d. deutsch. chem. Ges.



1879.

BERTRAM F. E. : Toxikologische Untersuchungen über einige neue Arsenverbindungen. Doktordiss. Bonn.

BECKER A. : Versuche und Beobachtungen über die Anwendung des gerbsauren Chinins. Doktordiss. Bonn.

BARTH A. : Toxikologische Untersuchungen über den Chilisalpeter. Doktordiss. Bonn.

WEHBERG, H. : Die Salpetersäure im Brunnenwasser. Doktordiss. Bonn.

SCHULZ H. : Untersuchungen über Arsenverbindungen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 11.

BINZ C. u. SCHULZ H. : Die Arsengiftwirkungen vom chemischen Standpunkte betrachtet. Ebd.

— Ueber den arteriellen Druck bei Morphiumvergiftung. Deutsche med. Wochenschr., 48 u. 49.

— Das Gallertigwerden der Digitalisinfuse. Pharmaceut. Zeitung. Berlin. S. 506.

1880.

BINZ C. : Ueber den arteriellen Druck bei Morphiumvergiftungen. Dtsche. med. Wochenschr., 13.

— Toxikologisches über Jodpräparate. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 13.

— Jodsäure als Antipyreticum. Ebd.

— Einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. Ebd.

— Narkotische Wirkung von Jod, Brom und Chlor. Ebd.

— Aphorismen und Versuche über schlafmachende Mittel. Ebd.

SCHULZ H. : Ueber den Parallelismus der Wirkungsart bei Coniin und Curare, sowie dessen klinische Bedeutung Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3.

WILCKINGHOFF W. : Medicinische Beiträge zur Kenntniss der Arnica montana. Doktordiss. Bonn.

BRAUN TH. : Das amerikanische Pfeilgift Curare als Heilmittel. Doktordiss. Bonn.

D'HAM F. : Ueber einige heilende und giftige Eigenschaften des Jods. Doktordiss. Bonn.

KOEPPE C. : Die Homöopathie Hahnemann's und die der Neuzeit. Eine vergleichende Studie. Doktordiss. Erweitert bei Hirschwald, Berlin, 1881.

BINZ C. : Ueber Pilze in arzneilichen Flüssigkeiten. Wiener med. Presse. 27 u. 28.



1881.

SIEGEN TH.: Das Eucalyptusöl zum antiseptischen Verband. Deutsche med. Wochenschr., 1880. 30 und 1881. 14.

SCHULZ H.: Das Eucalyptusöl. Pharmakologisch und klinisch dargestellt. Bonn.

BINZ C.: Die Darstellung und Anwendung des gerbsauren Chinins. Berl. klin. Wochenschr., 9.

SCHULZ H.: Weiterer Beitrag zur Theorie der Arsenwirkung. Arch. für exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 13.

— Ueber einige Wirkungen des salzsauren Oxaläthylins. Ebd.

BINZ C. u SCHULZ H.: Dritte Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 14.

WATTS C. G.: Experimentelle Studien über den Einfluss der Organe auf die Arsenoxyde. Doktordiss. Bonn.

1882.

BINZ C.: Das Verhalten der Auswanderung farbloser Blutzellen zum Jodoform. Virchow's Arch., Bd. 89.

SCHULZ H.: Vierte Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 15.

STRICKER C.: Experimentelle Untersuchungen über Arsenoxyde und Arsenwasserstoff. Doktordiss. Bonn.

MAYER J. N.: Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen der Oxalbasen. Doktordiss. Bonn.

BINZ C.: Ozonisirte Luft, ein schlafmachendes Gas. Berl. klin. Wochenschr. 1 u. 2.

SCHULZ H.: Die Zerlegung der Chloride durch Kohlensäure. Pflüger's Arch., Bd. 27.

ROOS A.: Ueber die Angriffspunkte der Blausäure im thierischen Organismus. Doktordiss. Bonn.

SCHULZ H.: Ueber die antiseptische Wirkung des Nickelchlorürs. Deuts. med. Wochenschr., 52.

BROCKHAUS E.: Studien über die Giftigkeit der Verunreinigungen des Kartoffelbrantweins. Centralbl. f. öffentl. Gesuntheitspfl. Bonn. S. 145.

1883.

MENCHE H.: Das Arbutin als Arzneimittel. Centralbl. f. klin. Med., 27.

BODLÄNDER G.: Die Ausscheidung aufgenommenen Weingeistes aus dem Körper. Pflüger's Arch. Bd. 32.



Aron Th. : Experimentelle Studien über das Schlangengift. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6.

Binz C. : Antiseptica zu innerer Anwendung. Centralbl. f. klin. Med., 18.

Meyer A. : Experimentelle Studien über den Einfluss des Ozons auf das Gehirn. Doktordiss. Bonn.

Fischer E. : Ueber die Einwirkung des Ozons auf Gährung und Fäulniss Doktordiss. Bonn.

Geerkens F. : Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Nickelsalzen. Doktordiss.

Arntz H. : Ueber den Einfluss des Chinins auf Wärmeabgabe und Wärmeproduction Pflüger's Arch., Bd. 31. (Der 2. Theil dieser Abhandlung wurde unter Prof. Finkler's Leitung im thierphysiol. Laboratorium der Landwirthschaftl. Akad. zu Poppelsdorf ausgearbeitet, weil das Pharmakol. Institut nicht im Besitz eines für grössere Gasanalysen geeigneten Raumes war.)

Ungar E. und Bodländer G. : Der Zinngehalt der in verzinnten Conservebüchsen aufbewahrten Nahrungs- und Genussmittel und seine hygienische Bedeutung. Ergänzungsheft zum Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., Bonn.

Krukenberg G. : Untersuchungen über die Herkunft des Fruchtwassers. Arch. f. Gynäk, Bd. 32.

Junkers W. : Ueber fettige Entartung in Folge von Chloroforminhalationen. (Unter Leitung von Prof. Ungar.) Doktordiss. Bonn.

1884.

Bodländer G. : Experimenteller Beitrag zur Theorie der Narkose. Centralbl. f. klin. Med., 16.

Binz C. : Die Wirkung ozonisirter Luft auf das Gehirn. Berl. klin. Wochenschr., 40.

Ingenkamp C. : Die geschichtliche Entwicklung unserer Kenntnisse von Fäulniss und Gährung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 10.

Schulz H. : Die Giftigkeit der Phosphorsauerstoffverbindungen u. s. w. Arch. f. exper. Path. u Pharmak., Bd 18.

1885.

Schmitz A. : Ueber das Menthol und seine Wirkung. Centralbl. f. klin. Med., 32.

Lüssem F. : Experimentelle Studien über die Vergiftung durch Kohlenoxyd, Methan und Aethylen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 9.



WERSHOVEN C. : Ueber den Einfluss des Weingeistes auf die menschliche Haut hinsichtlich der Wasserverdunstung und Wärmeabgabe. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Das Verhalten der Lymphkörperchen zum Chinin. Arch. f. Anat. und Physiol. Physiol. Abteil.

FÜTH J. : Ueber den Einfluss des Weingeistes auf Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung. Doktordiss. Bonn.

MAYER HEINRICH ; Ueber Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 21.

BODLÄNDER G. : Zur Wirkung der Trichloressigsäure. Centralbl. f. klin. Med., 7 u. 12.

1886.

SCHMID H. : Die Wasserverdunstung der menschlichen Haut unter dem Einfluss des Weingeistes. Doktordiss. Bonn.

KOCHS W. : Zur Kenntniss der Verbrennungsproducte des Salpeterpapiers. Centralbl. f, klin. Med., 40.

— Die Bestimmung des Schwefels in Eiweisskörpern. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspfl. Bonn. Ergänzungsheft.

BODLÄNDER G. : Ein neuer Apparat zur Bestimmung des thierischen Gaswechsels. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 11.

— Ueber den Einfluss des Weingeistes auf den Gaswechsel. Ebd.

KOCHS W. : Die Wirkung des Cocains auf freipräparirte gemischte Nervenstränge. Centralbl. f. klin. Med., 46.

— Zur Wirkung der Nervengifte auf freipräparirte Nervensubstanz. Ebd., 51.

UNGAR E. : Die Bedeutung der Magen-Darmschwimmprobe. Vierteljahrschr. f. ger. Med. N. F., Bd. 46.

1887.

BINZ C. : Ueber die erregenden Wirkungen des Atropins. Deutsche med. Wochenschr., 2.

— Ueber Entstehen und Behindern der Eiterung. Centralbl. f. klin. Med., 30.

v. NOORDEN C. : Magensaftsecretion und Blutalkalescenz. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 22.

KRUKENBERG G. : Exper. Untersuchungen über den Uebergang geformter Elemente von der Mutter zur Frucht. Arch. f. Gynäk., Bd. 31.

GEPPERT J. : Die Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 22.



UNGAR E. und BODLÄNDER G. : Ueber die toxischen Wirkungen des Zinns, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Gebrauch verzinnter Conservenbüchsen der Gesundheit drohenden Gefahren. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2.

BEHRING : Ueber Jodoform und Acetylen. Deutsche med. Wochenschr., 20.

UNGAR E. : Ueber tötliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen. Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med., Bd. 47.

BINZ C. : Ueber die erregenden Wirkungen des Atropins. Deutsche Arch. f. klin. Med., Bd. 41.

PLANGE O. : Ueber die Wirkung des Cyankaliums auf Art und Grösse der Atmung. Doktordiss. Bonn.

v. D. HELM A. : Versuche über einige arzneiliche Erregungsmittel. Doktordiss. Bonn.

BEHRING : Der antiseptische Werth der Silberlösungen und Behandlung von Milzbrand mit Silberlösungen Deutsche med. Wochenschr., 37 u. 38.

BODLÄNDER G. : Die Wasserausscheidung durch die menschliche Haut nach Aufnahme von Weingeist. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13.

1888.

BEHRING E. : Ueber die Ursache der Immunität der Ratten gegen Milzbrand. Centralbl. f. klin. Med., 38.

BINZ C. : Toxikologisches über Hydroxylamin. Virchow's Arch., Bd. 113.

BEHRING : Ueber Quecksilbersublimat in eiweisshaltigen Flüssigkeiten. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk., 1.

HERMANS F. : Untersuchungen über den Einfluss des Moschus auf Thiere. Doktordiss. Bonn.

BEHRING : Cadaverin, Jodoform und Eiterung. Deutsche med. Wochenschr.

— Zur Kentniss der physiologischen und der toxischen Wirkungen des Pentamethylendiamins (Cadaverin L. BRIEGER). Ebd.

— Ueber den antiseptischen Werth des Creolins u. Bemerkungen über die Giftwirkungen antiseptischer Mittel. Deutsche militärärztl. Zeitschr., S. 338.

1889.

KOCHS W. : Eine neue Beleuchtungsmethode mittelst eigentümlich geformter Glaskörper. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 32.

GEPPERT J. : Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin. Hirschwald.

OTTERBEIN J. : Toxikologische Untersuchungen über Oxalsäure. Doktordiss. Bonn.



SCHUBERT C. : Experimentelle Beiträge zur Toxikologie des Phosphors u. des Arseniks. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Das Santonin als Krampfgift. Eine Richtigstellung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 25.

KNIFFLER O. : Jodoform zur innern Anwendung. Doktordiss. Bonn.

GRAESER C. : Experimentelle Untersuchungen über Syzygium Jambolanum gegen künstlichen Diabetes. Centralbl. f. klin. Med. 28.

GEPPERT J. : Zur Lehre von den Antisepticis. Eine Experimentaluntersuchung. Berl. klin. Wochenschr., 36.

OBERDÖRFFER H. J. : Ueber die Einwirkung des Ozons auf Bakterien. Doktordiss. Bonn.

STOMMEL P. : Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroformeinathmungen. (Unter Ungar's Leitung.) Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Narkotische Wirkungen von Hydroxylamin und Natriumnitrit. Virchow's Arch., Bd. 118.

1890.

BINZ C. : Beitrag zur Toxikologie des Coffeins. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 28.

— Umwandlung des Bromoforms im Warmblüter. Dasselbst Bd. 28.

— Zur Geschichte der Pharmakologie in Deutschland. Erweiterter Vortrag zur Eröffnung des neuen Instituts an 22 April, Klinisches Jahrbuch. Berlin, Bd. 2.

GEPPEET J. : Ueber desinficirende Mittel und Methoden. Berliner klin. Wochenschr., 11.

KOCHS W. : Die Continuität der Lebensvorgänge. Biolog. Centralblatt, 10.

PETERS A. : Die Resorption von Jodkalium in Salbenform. Centralbl. für klin. Med., 51.

HEINZ W. : Die Grösse der Atmung unter dem Einfluss einiger wichtiger Arzneistoffe. Doktordiss. Bonn.

MEIER E. : Ueber den Einfluss starker Desinficienten auf Milzbrandsporen. Doktordiss. Bonn.

WILLACH J. : Die Wirkung des Chloralamids bei wiederholter Darreichung auf die inneren Organe. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)

KLINGEMANN F. : Die Löslichkeit des Jodoforms in Olivenöl. Centralbl. f. Chirurgie, 32, 1891.

BINZ C. : Der Weingeist als Arzneimittel. Centralbl. f. klin. Med., 1.

— Das Chinin und die Malariaamöbe. Eine Erwiderung an Hrn. Prof. A. LAVERAN in Paris. Berl. klin. Wochenschr., 43.



1891.

KLINGEMANN F.: Der Uebergang des Alkohols in dis Milch. Virchow's Arch., 126.

GEPPERT J.: Die Wirkung des Sublimats auf Milzbrandsporen. Deutsche med. Wochenschr., 37.

— Zur Desinfektionsfrage. Deutsche med. Wochenschr., 25—27.

BINZ C.: Der Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Centralbl. f. klin. Med. 51.

BREUER L: Subcutane Eingiessungen von Wasser und Chlornatrium gegen centrale Lähmung. Doktordiss. Bonn.

WOLFF O.: Ueber fettige Entartung der Organe noch Chloralhydrat. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)

GERHARDI W.: Ueber fettige Entartung nach Bromoform. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)

BINZ C: Das Chinin als Protoplasmagift Eine Correctur TH. W. ENGELMANS. Virchow's Arch., Bd. 125.

1892.

BINZ C: Allgemeine Behandlung der Vergiftungen. Aus dem Handb. d. spec. Path. u. Therapie von Penzoldt und Stintzing. I.

— Morphin und Atropin. Centralbl. f klin. Med. 5.

VOLLMER E.: Versuche über die Wirkung von Morphin und Atropin auf die Atmung. Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 30.

1893.

VOLLMER E.: Ueber die Wirkung des Brillenschlangengiftes. Daselbst 31.

BINZ C.: Das arsenhaltige Mineralwasser von Roncegno in Südtirol. Berl. klin. Wochenschr., 15.

HEERLEIN W: Das Coffein und das Kaffeedestillat. Pflüger's Arch. Bd. 52.

BINZ C: Drei Fälle von Vergiftung durch Atropin. Ctbl. f. kl. Med., 2.

SCHMITZ CH: Untersuchungen über die etwaige Giftigkeit des Aluminiums. Doktordiss. Bonn.

KRAUTWIG P.: Ueber die Wirkung des Essigäthters. Ctbl. f. kl. Med. 17.

BINZ C.: Ueber die Wirkung der Salicylsäure auf die Gebärmutter. Berl. klin Wochenschr., 41. Doktordiss. von H. Heinersdorff. Bonn.

— Die Einschleppung der Syphylis in Europa. Deuts. med. Woch., 44.

1894.

LEVISON A.: Ueber den Einfluss des Atropins auf die Atemgrösse. Berl. klin. Wochenschr., 39.



BINZ C. : Beiträge zur pharmakologischen Kenntnis der Halogene. Arch. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 34.

SELBACH W.: Uebez länger dauernde Aetheratmungen am Tier. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)

HEGENER H. : Ueber pharmakologisch differente Formen einiger Metalle. Doktordiss. Bonn. (Dreser.)

DRESER H. : Zur Pharmakologie des Bromäthyls. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 36.

— Ueber ein Additionsproduct von Pyridin mit Monochloraceton. Arch. d. Pharmacie, Bd 232.

STÖCK J. : Zur Experimentalkritik der Wanscherschen Narkosemaske. Doktordiss Bonn. (Dreser.)

1895.

BINZ C. und ZUNTZ N. : Ueber Wirkungen und Verhalten des Nosophens im Tierkörper. Fortschritte d. Med., 13.

DRESER H. : A contribution to the study of Anaesthesia by ether. John Hopkins Bulletin, Jan. 46.

REIS W. : Ueber Augenmaassprüfungen unter den Einflusse pharmakologischer Agentien. Doktordiss. Bonn (Dreser.)

SCHLICHTHAAR P. : Ueber einen neuen Narkoseapparat mit Verwendung dosirter Gemische Doktordiss. Bonn. (Dreser.)

BINZ C. : Ein Fall arzneilicher Vergiftung durch Atropin. Berl klin. Wochenschr., 46.

— Die nervenlähmende Wirkung des Phenylhydroxylamins Arch. f. exper Path. u. Pharmak., Bd. 36

— Die Oxydation der arsenigen Säure durch Organsäfte. Daselbst, Bd. 36.

HENNICKE W. : Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalations-Anästhetica. Doktord. Bonn. (Dreser.)

1896.

BINZ C. : Die Wirkung übergrosser Gaben Atropin auf die Atmung Berl. klin. Wochenschr., 40.

— Der Aether gegen den Schmerz. (Geschichtliche Darstellung der Entdeckung der Narkose). Ein 50jähriges Jubiläum. Stuttg., Deutsche Verlagsanstalt.

GIESLER TH. : Zur Casuistik und Aetiologie der sogenannten Vanillevergiftungen. Doktordiss. Bonn.



1897.

BINZ C : Die Reduction der Arsensäure durch Organsäfte. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 38.

WILMANNS C. : Der Weingeist als Erreger der Nervencentren. Pflüger's Arch., Bd. 46.

BINZ C. : Der Weingeist als arzneiliches Erregungsmittel. Berl. klin. Wochenschr., 11.

VOGEL G. : Untersuchungen über die Wirkung einiger Säureäther. Pflüger's Arch., Bd. 67.

BINZ C.: Ueber die Behandlung der Frostbeulen. Zeitschr. f. prakt. Aerzte, 19.

— Ueber Recept-Sünden und ihre Folgen. Berl. klin. Wochenschr., 48.

— Allgemeine Behandlung der Vergiftungen. In der 2. Aufl. der Speciellen Therapie von Penzoldt und Stintzing.

1898.

BINZ C. : Ueber die Wirkung des Chinins auf die Leukocyten. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie. Bd. 4.

GEPPERT J. : Zur Methodik der Gasanalyse und Blutauspumpung. Pflüger's Arch., Bd. 69.

WEISSENFELD J. : Der Wein als Erregungsmittel. Pflüger's Arch., Bd. 71.

STURSBERG H. : Die Wirkung einiger Abkömmlinge des Morphins auf die Atmung. Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérapie, Bd. 4.

BINZ C. und LAAR C. : Die Oxydation der arsenigen Säure im Organismus. Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 41.

VOGEL G. : Ist die unversehrte Haut durchgängig für Arsenik? Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap., Bd. 5.

1899.

BINZ C. : Recept-Sünden und ihre Folgen. 2. Aufl. Berlin. Hirschwald.

— Die Genfer Convention zum Schutze der Verwundeten und Kranken im Kriege. Deutsche med. Wochenschr., 14 und 15.

VOGEL G. : Ueber die Durchgängigkeit der unversehrten Haut des Warmblüters. Virchow's Arch., Bd. 156.

WENDELSTADT H. : Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Atmung des Menschen. Pflüger's Arch., Bd. 76.

GEPPERT J. : Eine neue Narkosenmethode. Dtsche. med. Wochens. 27-29.

WAHL FR. : Ueber den Gehalt des Tabakrauches an Kohlenoxyd. Pflüger's Arch., Bd. 79. Doktordiss. Bonn.

1900.

ARCHANGELSRY C. TH. : Die Wirkung des Destillats von Kaffee und von Thee auf Atmung und Herz. Arch. int. de Pharmac. et de Thér., Bd. 7.



BINZ A. und PREUSS L. : Darstellung von Anthranilsäure aus Orthonitrotoluol. Zeitschr. f. angewandte Chemie. Heft 16.

WENDELSTADT H. : Die Phenylschwefelsäure im Harn nach Troponaufnahme. Fortschritte der Medizin., Bd. 18.

PETERS A. : Concentrationsveränderungen des Kammerwassers bei Naphthalinkatarakt. Ber. d. Vers. d. Ophtalmolog. Ges. von 1900.

1901.

PETERS A. : Weitere Beiträge zur Pathologie der Linse. Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde, 39.

BINZ C. : Chinin im Unterleibstyphus. Therapie der Gegenwart, 2.

— Der Gehalt der Eisenwässer an gelöstem Eisen Dtsche Wochens., 14.

WENDELSTADT H. : Ueber Knochenregeneration. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 57.

BINZ C. : Zur Methode der Klarlegung der Avogadroschen Regel. Ber. der Niederrhein. Ges. f. Natur- und Heilkunde., 15 Juli.

GERLINGER P. : Gasometrische Bestimmung von Nitriten im Harn Zeitschrift f. angewandte Chemie, 50.

WENDELSTADT H. : Ueber einen Antikörper gegen Blutegelextract. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap., Bd 9.

BINZ C. und GERLINGER P. : Die Reduction des Natriumnitrats in Tierkörper. Daselbst Bd. 9.

BINZ C. : Die Anwendung der Arzneimittel im Anfange des 20 Jahrhunderts. Deutsche Klinik (v. Leyden u. F. Klemperer), Berlin, Bd. 1.

1902.

GERLINGER P. : Bestimmung des freien Phosphors im Phosphoröl. Centralbl. f. innere Med. 14.

— Demonstration der Zersetzung des Chloroforms im Gaslicht. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 47.

KEMP H. : Ueber die Wirkungen des Amidoorexins. Doktordiss. Bonn.

WENDELSTADT H. : Ueber die Vielheit der Amboceptoren und Complemente bei Hämolyse. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 31.

VOGEL K. : Beiträge zur Früge der peritonäalen Adhäsionen (unter Einwirkung von Physostigmin). Dtsche. Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 63.

JUNGBLUTH G. : Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf das putride Fieber. Doktordiss. Bonn.

SCHUMACHER TH. : Ueber ein auch in toxikologischer Hinsicht interessantes Verhalten des Cyankaliums. Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genussmittel. Heft. 21.



1903.

BINZ C. : Ueber den Alkohol als Arzneimittel gemäss den Ergebnissen des letzten Jahrzehnts. Vortrag gehalten in der Hufelandschen Gesellschaft zu Berlin. Berlin. klin. Wochenschr. 3 und 4.

TEWILDT F. : Ueber den Einfluss körperlicher Bewegungen auf die Pulszahl bei Gesunden. Pflüger's Arch. Bd. 98. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Ueber die Seekrankheit. Centralbl. f. innere Med., 9.

— Für eine deutsche Reichsarzneitaxe. Deuts. med. Wochenschr., 23.

WENDELSTADT H. : Ueber die Einwirkung von Glykogen auf hämolytische Vorgänge. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 35.

BINZ C. : Zum chemischen Nachweis des Digitalins. Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérap., Bd. 12.

1904.

WALTER A. : Quantitative Analyse des Mineralwassers von Kara-Hissar-i Sahib (Die Veröffentlichung erfolgt in dem türkischen amtlichen Bericht.)

BINZ C. : Ueber das Entstehen der Seekrankheit. Ctrbl. f. innere Med., 11.

BACHEM K. : Untersuchungen über die Giftigkeit des Phosphorsesquisulfids. Doktordiss. Bonn.

BINZ C. : Nachträgliches über Valerius Cordus und den Aethyläther. Centralbl. f. Gynäkologie, 13.

WENDELSTADT H. : Ueber Regeneration von Knochen und Knorpel. Arch. f. mikros-Anat., Bd. 63.

FELLMER T. : Ueber die Giftigkeit des Aalserums. Jahresber. des Rheinischen Fischereivereins. Bonn.

BERTRAM H. : Roach's seasickness Draught. Quantitativ analysirt. Pharmaceutische Zeitung, 62.

WENDELSTADT H. : Malachitgrün gegen Trypanosomen. Deutsche med. Wochenschr., 47.

1905.

BINZ C. : Zur therapeutischen Anwendung des Nitroglycerins. Therapie der Gegenwart, Februar.

BERTRAM H. : Zur Therapie d. Bronchialasthmas. Centralbl. f. innere Med., 5.

SCHMIZ C. : Zur Geschichte der künstlich erzeugten örtlichen Gefühlslähmung. Doktordiss. Bonn.

WILDENRATH R. : Untersuchungen über die Grenzen der Giftigkeit des Natriumsulfits. Doktordiss. Bonn.

M. KOCHMANN. *(Gand.)*



Aus dem Institute für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock i. M. (Dir. R. Kobert.)

Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz.

von

Dr med. KAKOWSKI,
prakt. Arzt in Kiew.

Der Anfang der nachstehenden Arbeit ist schon im Jahre 1903 fertig geworden und 1904 als Dissertation (1) in Dorpat russisch erschienen. Der Krieg hat den Abdruck dieser Fortsetzung leider bisher verhindert.

Beim Studium der physiologischen Wirkung auf Tiere irgend einer Substanz darf niemals behauptet werden, dass die beobachteten Veränderungen der Herztätigkeit die Folge der direkten Einwirkung dieser Substanz auf das Herz sei : die Tätigkeit des Herzens steht in einem so innigen Zusammenhang mit der der anderen Organe des Körpers, dass diese oder jene Veränderungen in der Herztätigkeit erst sekundär auftreten können im Anschluss an die gestörte Funktion anderer Organe. Die Schlüsse aus solchen Versuchen und die wissenschaftliche Bedeutung derselben sind deshalb nicht immer unanfechtbar.

Um jeden indirekten Einfluss der Substanz auf das Herz zu beseitigen, habe ich meine Versuche am aus dem Organismus ausgeschnittenen Herzen angestellt, am Herzen also, auf welches die übrigen Organe und Gewebe des Körpers keinen Einfluss ausüben konnten; ich ernährte es

(1) *Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf das ausgeschnittene Herz der Kalt- und Warmblüter.* Inaugural-Dissertation. Jurjew, 1904.



künstlich mit einer künstlichen blutfreien Salzlösung. Die Durchströmungsapparate von WILLIAMS und von LANGENDORFF und die Speiseflüssigkeiten von RINGER und LOCKE geben die Möglichkeit, eine ziemlich genügende Tätigkeit eines ausgeschnittenen Herzens der Kalt- und Warmblüter eine zeitlang ausserhalb des Körpers zu unterhalten, und gestatten somit das Studium des direkten Einflusses einer beliebigen Substanz auf das Herz.

Weil die Technik der von mir am ausgeschnittenen Herzen angestellten Versuche schon früher mit Angabe der hierzu gehörigen Litteratur mehrfach und auch in meiner russischen Schrift beschrieben wurde, will ich mich hier mit kurzen Bemerkungen über die Einrichtung der angewandten Apparate begnügen.

A. Der Froschherzapparat.

Alle Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen wurden von mir angestellt mit Hilfe eines veränderten WILLIAMS'schen Apparates, wie er in Tafel I, Fig. 1, in 1/3 seiner natürlichen Grösse ungefähr, abgebildet ist. Dieser Apparat besteht aus zwei kugelförmigen gläsernen Behältern, jeder von 50 ccm. Inhalt. Eins derselben (p_1) ist für die Speiseflüssigkeit, gemischt mit der zu untersuchenden Substanz bestimmt, der andere (p_2) für die normale Nährflüssigkeit. Diese Reservoire sind oben und unten mit enghalsigen Oeffnungen versehen; die oberen Oeffnungen dienen zum Eingiessen der Flüssigkeiten und zur Befestigung der Behälter am Stativ, die unteren zum Ableiten der Flüssigkeiten zum Herzen. Zu diesem Zweck werden Gummischläuche m_1 und m_2 aufgesetzt.

Die letzteren haben noch Klemmvorrichtungen (z_1 und z_2), welche die Regulierung des Flüssigkeitseinflusses in gewünschtem Masse ermöglichen. Die Gummischläuche m_1 und m_2 sind mit ihren unteren Enden mittelst der Seitenzweige eines kreuzförmigen gläsernen Röhrchens (+) verbunden. Das obere Ende dieses Röhrchens ist zugestöpselt, das untere steht mittelst eines Gummiröhrchens (m_3) mit dem oberen Ende einer gläsernen Röhre (C_1) in Verbindung.

In diesem Röhrchen befindet sich mit dem scharfen Ende nach oben gerichtet ein sehr leichtes mit Luft gefülltes eiförmiges Ventil (n_1) Dieses Ventil, indem es sich emporhebt, schliesst vollständig die obere Oeffnung der Röhre C_1, weil die äussere Oberfläche des Ventils und die innere des verengten oberen Endes der Röhre sorgfältigst eingeschliffen sind und der Grösse nach sehr gut an einander passen. Ein Gummischlauch m_4 verbindet das untere verengte Ende der Röhre C_1 mit dem oberen linken Ende der gabelförmigen metallischen Kanüle K_1. Auf das untere Ende dieser Kanüle,

die dank einer kleinen Scheidewand, zwei Gänge hat(1), wird fest angeschmiegt eine speziell dazu eingerichtete metallische Hülse (T). Diese trägt zu beiden Seiten kleine Fortsätze zur Befestigung der Ligatur und unten ein nach vorn gebogenes mit feinsten Einschnitten versehenes, am Ende schräg abgeschnittenes, dünnes metallisches Röhrchen, welches in den Ventrikel des zu untersuchenden Herzens (C) eingeführt werden kann. Ein Gummiröhrchen m_5 verbindet das obere rechte Ende der Kanüle (K) mit dem unteren Ende der gläsernen Röhre (C_2). Im Innern dieser Röhre befindet sich ein mit der Spitze nach unten gerichtetes eiförmiges Ventil n_2. Dieses Ventil enthält ein Tröpfchen Quecksilber und befindet sich deshalb immer an der unteren Oeffnung der Röhre C_2 und schliesst diese zu, dank der entsprechenden Grösse und gut eingeschliffenen äusseren Oberfläche. C_2 und C_1 bestehen aus zwei fest in einander greifenden Röhrchen(2), was die Ventile herauszunehmen und zu reinigen ermöglicht. Das obere Ende der Röhre C_2 ist mittelst eines Gummiröhrchens m_6 mit einem unter scharfem Winkel gebogenen gläsernen Röhrchen verbunden und dient zum Ableiten der durch das Herz geströmten Flüssigkeit in einen Cylinder. Die Gummischläuche m_1, m_2 und m_6 müssen lang genug sein, damit es bequem wird, die Reservoire und den Cylinder zu heben und herunterzulassen.

Dieser Apparat wird an ein metallisches Stativ befestigt, an dessen unterem Ende auf einem metallischen Teller unter dem Herzen sich ein Schälchen befindet zur Aufnahme der etwa vom Herzen tröpfelnden Flüssigkeit. Es gehört noch zum Apparat ein gläserner in Zehntel geteilter Cylinder von 10—15 c.c. Inhalt. Derselbe wird auf eine solche Unterlage gestellt, die ihm eine Verschiebung und eine Fixation auf einer beliebigen Höhe mittelst einer Schraube gestattet.

Die *Füllung des Apparates* mit der Flüssigkeit wird folgendermassen ausgeführt : die Klemmen werden lose gemacht, auf das untere Ende der gabelförmigen Kanüle (K) wird ein blinder Gummischlauch aufgesetzt und das gebogene Glasröhrchen in ein niedriges, neben dem Apparate auf dem Tisch stehendes Gefäss eingeführt; dann wird die Speiseflüssigkeit in die Behälter eingegossen. Diese Flüssigkeit geht durch die Schläuche m_1, m_2 in die Röhre +, indem sie die Luft vor sich hertreibt, die man unbedingt durch das obere Ende des kreuzförmigen Röhrchens (+) den

(1) Die Richtung dieser Gänge zeigt Fig. 1.

(2) Diese beiden gläsernen zusammensetzbaren Röhrchen werden mit Draht an ein Brettchen befestigt, welches man auf dem Gestell hin und her schieben und auf einer beliebigen Höhe mit einer Schraube fixieren kann.



Stöpsel öffnend herauslassen muss. Dann geht die Flüssigkeit infolge der Schwerkraft durch die Röhren m_3, C_1, m_4, K, das blinde Gummiröhrchen, den rechten Gang der Kanüle K, m_5, C_2, m_6 und endlich von hier in das Gefäss. Wenn somit der Apparat mit der Nährflüssigkeit gefüllt und gänzlich von Luft befreit ist, nimmt man das ableitende Ende und hebt es hoch und führt das End-Röhrchen in den Messcylinder ein. Wenn man statt des blinden Gummischlauchs, die Hülse (T) mit dem ausgeschnittenen Herzen (C) auf die Kanüle K aufsetzt, so wird der Flüssigkeitsstrom dieselbe Richtung einnehmen. Bei der diastolischen Erweiterung des Herzens schliesst das Ventil n_2 die Oeffnung des Röhrchens C_2 unten fest, und infolgedessen füllt sich das Herz mit der Flüssigkeit durch den linken Gang der Kanüle K. Bei systolischer Kontraktion des Herzens schliesst schnell das Ventil n_1, weil es leichter als die Flüssigkeit ist, die obere Oeffnung der Röhre C_1; das Herz kann sich also nur durch den rechten Gang der gabelförmigen Kanüle entleeren; das Ventil n_2 wird dabei gehoben und infolge der Kontraktionsenergie des Herzens bleibt die untere Oeffnung der Röhre C_2 während der ganzen Systole offen. Die Klemmen gestatten der Flüssigkeit aus dem einen oder anderen Behälter auszufliessen. Nachdem das Reservoir P mit dem Gemisch der Ernährungsflüssigkeit und der zu untersuchenden Substanz gefüllt und nachdem die Klemme Z_2 zugedrückt, die Klemme Z_1 aber gelockert worden ist, beobachtet man die Wirkung dieser Substanz auf das ausgeschnittene Herz.

Um die Tätigkeit des Herzens zu unterhalten, wurde von mir die unwesentlich veränderte RINGER'sche Lösung angewandt ($NaCl = 0,66 + CaCl_2 = 0,015 + KCl = 0,01 + NaHCO_3 = 0,01 +$ 100 c.c. Aq. dest.), die weder mit Sauerstoff gesättigt war, noch irgend welche Beimengungen enthielt; nur sehr selten wurde zu dieser Flüssigkeit Blut beigemischt, was bei der Beschreibung des betreffenden Versuches erwähnt wird. Alle Versuche wurden bei gewöhnlicher Zimmertemperatur angestellt ohne spezielles Erwärmen oder Erkalten der Nährflüssigkeit; deshalb erwähne ich auch nicht die Temperatur bei der Schilderung meiner Versuche.

Die Herzen für die Versuche wurden von den grünen, essbaren, offenbar völlig gesunden Wasserfröschen (Rana esculenta L) von durchschnittlich 32 Gramm Gewicht entnommen. Die Technik des Ausschneidens des Herzens will ich ausführlich nicht besprechen, möchte nur bemerken, dass ich für besser hielt, die Herzkanüle direkt in den Ventrikel durch einen der beiden Arterienstämme einzuführen und dann möglichst weit vom Herzen eine Ligatur en masse auf die Kanüle sammt allen oberhalb des Herzens gelegenen Gefässen (die beiden Arterienstämme und

die beiden oberen Hohlvenen) anzulegen und die Enden des Fadens an die Querfortsätze der Hülse zu befestigen; die andere Ligatur kommt auf die untere Hohlvene und die Lebervene dicht an der Leber (es ist noch besser ein Stückchen Leber in die Ligatur mit zu nehmen), und die dritte Ligatur auf die hinter dem Herzen gelegenen Lungenvenen. Bei dieser Art der Anlegung der Ligaturen wird nur die Klappenfunktion gestört, im übrigen bleibt das Herz völlig intakt und die Bedingung seiner Tätigkeit nähert sich der Norm. Die Hauptsache — keine Ligatur auf das Herz selbst!

Die qualitativen und die quantitativen Veränderungen der Herztätigkeit (die Verlängerung oder Verkürzung der Systole oder der Diastole, die Arrhythmie, die Peristaltik etc.) ist mit dem Auge direkt beobachtet und ausführlich im Protokoll eingetragen (in der Rubrik der Bemerkungen) und mit den Buchstaben P und Q angedeutet. Mit dem lateinischen Buchstaben P (Pulsatio) bezeichne ich die Zahl der Herzkontraktionen in 1 Minute; mit dem Buchstaben Q (Quantum) die Menge der vom ausgeschnittenen Herzen pro Min. nach aussen entleerten Flüssigkeit, die mit einem Messzylinder bestimmt wurde. Mit dem Versuch wurde erst dann angefangen, wenn sich eine gleichmässige Herztätigkeit herstellte. Die zu untersuchende Substanz wurde in ganz genau bestimmter Konzentration zu der ihrer Menge nach ebenfalls bestimmten Ringerlösung hinzugefügt und in das zweite Reservoir des Apparates eingegossen, dessen ableitendes Röhrchen bis jetzt bis zur völligen Undurchgängigkeit mit der Klemme zugedrückt war.

Indem diese zweite Klemme etwas lose gemacht, die erste dagegen fest zugeschraubt wird, wird ein Strom der zu untersuchenden Substanz durch das ausgeschnittene Herz erzielt.

Um die Ursachen der nach verschiedenen Substanzen beobachteten Verlangsamung der Herzkontraktionen erklären zu können, benutzte ich gewöhnlich das Atropin, welches bekanntlich eine Lähmung des intrakardialen Hemmungsapparates hervorruft. Fast immer wurde das Atropin zu dem durch das Herz strömenden Gemisch der Speiseflüssigkeit mit der zu untersuchenden Substanzen hinzugethan; sehr selten wurde es äusserlich angewandt; mitunter wurde das Herz vorher atropinisiert. Wenn das Atropin die Verlangsamung nicht beseitigt, so beweist es, dass diese Verlangsamung nicht von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates abhängig ist, sondern von einer anderen Ursache.

Vor wie nach dem Versuche wurde der Apparat sorgfältig gereinigt.



B. Der Apparat für das Herz der Warmblüter.

Alle Versuche am ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter habe ich mit Hilfe des LANGENDORFF'*schen vervollkommneten Apparates*, schematisch in Tafel I, Fig. 2. abgebildet, angestellt. Das Prinzip dieses einfachen und sehr bequemen Apparates besteht darin, dass aus den Behältern, die in einem erwärmten Wasserbad sich befinden, die Speiseflüssigkeit unter dem vermutlichen Blutdruck durch die Aorta nach dem Herzen fliesst und infolge des Schlusses der Aortenklappen durch die Kranzarterien und Venen nach dem rechten Vorhof und von da in ein untergestelltes Gefäss. Die Ventrikel des ausgeschnittenen Herzens und der linke Vorhof bleiben von Flüssigkeit frei; deshalb hebt und senkt sich das Herz während der Pulsation, d. h. es wird länger und kürzer, aber nicht breiter. Das Herz befindet sich in einer feuchten, warmen Kammer und ist mit einer Registriervorrichtung in Verbindung gebracht. Der Apparat, den ich benutzte, besteht aus folgenden Teilen (s. Fig. 2):

1. DAS WASSERBAD. — Die wichtigsten Teile des Apparates befinden sich in einem viereckigen Wasserbad (1), welches aus einem Zinkkasten besteht, der aussen zur Verminderung der Wärmeabgabe mit Asbest belegt ist. Unten am Boden hat das Wasserbad einen Hahn (7) für den Abfluss des Wassers und an den Ecken vier eiserne Stangen, deren Höhe die Benutzung von Gasbrennern zum Erwärmen des Wassers im Wasserbade gestattet. Die Temperatur des Wassers wird mit einem im Bade befindlichen Thermometer bestimmt und mittelst eines Thermoregulators auf einer bestimmten Höhe erhalten.

2. DIE KAMMER FÜR DAS HERZ. — In der Mitte der vorderen Wandung des Wasserbades befindet sich ein Ausschnitt, der etwa die Hälfte dieser Wand einnimmt. In diesen Ausschnitt wird von oben nach unten durch Falze eine Glasscheibe (8) eingeschoben, die die Möglichkeit giebt, das Innere des Rezipienten zu beobachten (das Fenster des Rezipienten). Der letztere hat die Form eines metallischen unten zugespitzten Zylinders, dessen vorderes Drittel senkrecht abgeschnitten ist. Die dadurch gebildeten senkrechten Ränder werden mit den Rändern des Ausschnittes in der vorderen Wand des Wasserbades verlötet (2). Oben wird die Kammer mit einer Glimmerplatte bedeckt. Das erwärmte Wasser des Wasserbades kommt also fast mit dem ganzen Boden in Berührung (eine kleine Oeffnung unten ausgenommen) und mit 2/3 der Seitenoberfläche der

(1) Uebrigens kann die Nährflüssigkeit in den rechten Ventrikel noch gelangen, niemals aber in den linken Vorhof und Ventrikel.

Kammer und unterhält somit die Temperatur auf einer bestimmten Höhe. Um besser erwärmen zu können, macht man am besten die seitliche metallische Wandung der Kammer wellig gebogen. Die Temperatur des Rezipienten wird mit einem speziellen kleinen Thermometer bestimmt (15).

3. DIE RESERVOIRE. — Die Behälter für die Speiseflüssigkeit stellen zwei fast zylindrische gläserne Gefässe (3) dar, die an einem speziellen eisernen Rahmen von kubischer Gestalt befestigt sind. Sie befinden sich am entgegengesetzten Ende vom Herzrezipienten im hinteren Drittel des Wasserbades und auf einer solchen Höhe, dass sie fast bis zum Hals, um die Abkühlung zu vermeiden, im Wasser des Wasserbades eingesenkt sind. Oben sind die Behälter fest mit Kautschuckstöpseln, die ungefähr in der Mitte zwei Oeffnungen haben, verschlossen. In jeden der Behälter ist ein langer zylindrischer gläserner Trichter mit einem gewöhnlichen Hahne und langer Röhre, die bis zum Boden des Reservoirs reicht (9), eingefügt; er dient zum Eingiessen der Flüssigkeit in das Reservoir. In die andere Oeffnung ist dicht eine kurze gläserne Röhre eingefügt mit einem langen Hahn, der zwei etwa solche Gänge hat ——⅄ (10). Durch den langen Gang kann man das Gas aus dem Reservoir entfernen und somit den Druck dem atmosphärischen gleich machen; der senkrechte kurze Gang verbindet mittelst eines Gummirohrs das Reservoir mit dem Gasometer und erlaubt somit den Druck im Behälter bis zu einer beliebigen Höhe zu erhöhen. Unten sind die Reservoire mit unter rechtem Winkel gebogenem Glasröhrchen versehen, die mittelst Gummiröhrchen mit einer T-förmigen Röhre (11) verbunden sind. Diese letztere hat am Orte der Röhrenkreuzung einen Hahn, der 3 Gänge (12) hat, die sich unter rechtem Winkel mit einander verbinden. Dieser Hahn ermöglicht die Flüssigkeit herauszulassen entweder aus einem der Behälter, oder aus beiden gleichzeitig, oder aus einem in den anderen, oder den Flüssigkeitsstrom zu unterbrechen. Der lange Schenkel des T-förmigen Röhrchens verbindet die Anschlusskanüle mit den Reservoiren. Zwischen ihnen befindet sich eine Gummiröhre mit einer Schraubklemme zur Regulierung des Flüssigkeitsstromes (13).

4. DIE ANSCHLUSSKANÜLE. — Diese Kanüle verbindet den Apparat mit dem ausgeschnittenen Herzen und besteht aus zwei unter rechten Winkeln ⊣-förmig verbundenen gläsernen Röhren (4). Die horizontale lange Röhre dient zur Verbindung mit den Behältern und zur Befestigung der ganzen Kanüle an der gebogenen metallischen Wand des Rezipienten. Der obere Schenkel der kurzen senkrechten Röhre trägt einen im Innern



gut ausgeschliffenen Metallaufsatz, in welchen ein entsprechend gestalteter, leicht herausnehmbarer, gut eingeschliffener Metallstopfen hineinpasst. Diesen Stopfen durchbohrt in der Mitte ein Quecksilberthermometer (14), welches so tief heruntergeschoben wird bis die Quecksilberspindel die Mündung der langen zuführenden horizontalen Kanüle erreicht. Nur dann wird es die Temperatur der Speisungsflüssigkeit vor dem Eintritt in die Koronargefässe angeben können. Der untere Schenkel der kurzen vertikalen Röhre trägt am Ende einen metallischen Aufsatz, der mit Gewinde auf der äusseren Oberfläche versehen ist. Auf diesen Aufsatz wird eingeschraubt ein metallisches Hütchen mit der eingefassten gläsernen Aortenkanüle, an die das ausgeschnittene Herz eines warmblütigen Tieres befestigt wird. Zur besseren Festigung der gläsernen Aortenkanüle wird auf diese ein Gummikonus aufgesetzt, der beim Einschrauben des Hütchens von oben, unten und seitlich fest zugedrückt wird und somit die Kanüle umfasst. Die aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit wird in einem untergestellten Gefäss aufgefangen und nach c.c. gemessen.

5. DAS GASOMETER. — Um den Druck auf einer bestimmten Höhe zu unterhalten benutzt man ein Gasometer, das aus einem mit Sauerstoff gefüllten eisernen Zylinder besteht und mit einer Bleiröhre mit der Wasserleitung in Verbindung gebracht wird. Ein Gummiröhrchen geht vom Gasometer zu einem hohlen kubischen Gefäss (16), welches mit 4 unter sich kommunizierenden metallischen Röhren, die in Gummiröhren übergehen, versehen ist. Eine der Röhren stellt das Gefäss in Verbindung mit einem Quecksilbermanometer zwei Röhren verbinden mit den Behältern und die vierte mit dem Gasometer. Folglich zeigt das Manometer denjenigen Druck des Sauerstoffs, der im Gasometer und in beiden Behältern herrscht. Um den Druck konstant zu erhalten richtet man den Zufluss des Wassers aus der Wasserleitung in das Gasometer entsprechend dem Abflusse der Flüssigkeit aus den Behältern ein.

6. DIE REGISTRIERVORRICHTUNG FÜR DIE HERZTÄTIGKEIT. — Ausser der unmittelbaren Beobachtung mit dem Auge wird gewöhnlich noch die Kurve der Herzkontraktion aufgenommen. Es wird zu diesem Zweck gewöhnlich an der Spitze des Herzens ein Faden, mittelst eines Häckchens oder leichter 8-förmiger stählerner Zänglein mit allerfeinsten Zähnchen angebracht. Mit dem unteren Ende wird der Faden durch ein kleines Häckchen mit einem Aluminiumhebel einer Aufnahmekapsel verbunden (6). Mit Hilfe eines speziellen Schraubensystems wird die letztere am Apparate befestigt und mit ihrer elastischen feinen Membran nach unten horizontal gerichtet. Ein Gummiröhrchen verbindet die obere metallische Oberfläche

der Kapsel mit der Höhlung einer zweiten Kapsel. Die senkrecht gestellte elastische Membran dieser zweiten Kapsel trägt eine leichte dünne Feder, die auf einer berussten Oberfläche einer sich drehenden Trommel schreibt.

Bei jeder Systole zieht das sich kontrahirende Herz den einarmigen Aluminiumhebel nach oben und drückt auf die elastische Membran der Aufnahmekapsel; es bewirkt dadurch einen positiven Druck in ihr und in der zweiten Kapsel, derer membranöse Wandung convex wird. Die Feder wird hierdurch gehoben und schreibt den aufsteigenden Schenkel der Kurve auf; bei der Diastole wird der absteigende Schenkel aufgezeichnet.

Die Präparation des Herzens. — Man benutzt gewöhnlich für die Versuche ein Katzenherz. Die Katze wird chloroformiert, dann an ein gewöhnliches Operationsbrett angebunden; die A. carotis wird aufgesucht, präpariert und eine gebogene gläserne Kanüle in sie eingeführt; man lässt das Blut durch diese Kanüle in eine Porzelanschale ausfliessen, wo es durch Schlagen mit einem Stäbchen defibriniert wird. Nach dem letzten Atemzug des Tieres wird der Brustkorb und das Perikardium eröffnet und unter die Aorta eine Ligatur untergebracht; dann wird die Aorta eingeschnitten und eine specielle dazu dienende Kanüle eingeführt und die Ligatur angelegt; nun schneidet man das Herz sorgfältig aus, wäscht die Koronargefässe durch die Aortenkanüle mit einer warmen Speiseflüssigkeit von 38°C. aus und setzt das Herz in den Apparat hinein. Mit Kaninchen und Hunden wird ebenso verfahren, nur wird Chloroform für die Narkose nicht angewandt und mitunter überhaupt keine Narkose. Um das Tier vor dem Einfluss des Chloroforms zu schützen, chloroformierte ich gewöhnlich die Tiere nicht, sondern tödtete sie durch Entbluten und dann erst schnitt ich das Herz aus.

Zur Ernährung des Warmblüterherzens benutzte ich gewöhnlich die Locke'sche Flüssigkeit, d. h. eine Lösung von Salzen und Traubenzucker, die mit Sauerstoff gesättigt war ($NaCl$ 0,9 bis 1,0; KCl 0,025; $CaCl_2$ 0,02; $NaHCO_3$ 0,01 bis 0,03, Dextrose 0,1 + Aq. bis dest. 100 c.c. + O_2); mitunter wurde auch ein Gemisch von defibrinirtem Blute des Versuchstieres mit der Ringer'schen oder Locke's Flüssigkeit angewandt, was bei der Beschreibung der Versuche erwähnt wird. Die Ernährungsflüssigkeit vor dem Eintritt in die Koronargefässe hatte eine Temperatur von 38°C. und stand unter einem dem Blutdrucke des Tieres entsprechenden Drucke. Weil manche Substanzen verschieden auf Pflanzen- und Fleischfresser wirken, prüfte ich gewöhnlich die zu untersuchende Substanz auf Kaninchen- und Katzenherzen.



Aus praktischen Rücksichten, d. h. um die Versuche den natürlichen Bedingungen der Wirkung der Arzneien ähnlicher zu gestalten, prüfte ich oft meine Substanzen nicht nur auf frische, sondern auch auf abgeschwächte Herzen, was ebenfalls bei der Beschreibung der Versuche erwähnt wird.

Unter dem Ausdruck « ermüdetes Herz » verstehe ich die Abschwächung der Herztätigkeit nur infolge der Dauer der Pulsation im Apparate. Der Ausdruck « abgeschwächtes Herz » wurde dort gebraucht, wo infolge der Wirkung irgend welcher Substanzen eine künstliche Abschwächung der Herztätigkeit eingetreten war. Es wurde immer bei der Auswahl dieser Substanzen ein gewisses Ziel verfolgt.

Nur dann, wenn die Herztätigkeit beständig wurde, fing ich mit dem Versuche an. Die zu untersuchende Substanz, in ganz bestimmtem Verhältnis mit der Speiseflüssigkeit gemischt (1), wurde in das zweite Reservoir des Apparates eingegossen.

Die Bedingungen vor, während und nach dem Durchströmen des Herzens mit einer Lösung der Substanz waren dieselben.

Die Zahl der Kontraktionen des ausgeschnittenen Herzens wurde gesondert für jede Minute gezählt und mit dem lateinischen Buchstaben P (Pulsatio) bezeichnet. Das Quantum der in 1 Minute die Koronargefässe durchströmenden Flüssigkeit wurde mit einem in Kubikcentimetern geteilten gläsernen Cylinder gemessen und mit dem lateinischen Buchstaben Q (Quantum) bezeichnet. Alle qualitativen Veränderungen der Herztätigkeit wurden direkt mit dem Auge beobachtet und als Ergänzung die Registriervorrichtung zu Hilfe genommen.

Die unten angeführten Beispiele charakterisieren die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter vor, während und nach der Einwirkung einer Substanz.

Diese Kurven müssen von links nach rechts gelesen werden, weil sie so aufgenommen wurden.

Ich füge immer hinzu, in welcher Fabrik die zu untersuchende Substanz angefertigt war, weil manchmal dem Namen nach dieselbe Substanz, in verschiedenen Fabriken hergestellt, verschieden auf den Organismus wirkt.

---

(1) Die Zahlen, die diese Verhältnisse angeben, kürze ich bei der Schilderung der Versuche ab; z. B.: « 1 : 10 M. » bedeutet, dass durch das Herz eine Lösung eines Teiles der zu untersuchenden Substanz in 10 Millionen Teilen derjenigen Nährflüssigkeit durchgelassen wurde, welche das Herz vor dem Versuche durchströmte. M: Millionen. T: Tausend.



I. — DIGITALEIN (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die Lösung des Digitaleins in der Nährflüssigkeit — **1 Teil auf 10 Millionen** — verstärkte zuerst die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens : das Quantum stieg von 4 auf 7 c.c., die Systole wurde stärker, die Diastole grösser; nach 5 Minuten vom Anfang der Einwirkung des Giftes an trat eine plötzliche Verschlechterung der Herztätigkeit ein : eine reichliche Peristaltik des Ventrikels und eine Arrhythmie, die die Zählung der Pulsationen verhinderten. Die Pulsation ist stark verlangsamt bis 22 in der Minute ungefähr (normalerweise wurden 50 Pulsationen in 1 Minute wahrgenommen); die Vorhöfe sind stark erweitert. Am Anfang der 8 Minute des Versuches stand das Herz fast still; das Gift wurde infolgedessen entfernt und die normale Nährflüssigkeit eingeführt. Gleich fing das Herz an sehr gut zu pulsieren (P = 52, Q = 7,5 c.c.). Das abermalige Hinzufügen des Giftes derselben Stärke rief schon nach einigen Minuten (kumulative Wirkung) eine Verschlechterung der Tätigkeit des Herzens desselben Charakters, wie früher, hervor. Es ist nicht gelungen die Zahl der Pulsationen zur Norm zurückzuführen, obgleich während 7 Minuten die normale Flüssigkeit durch das Herz hindurchgeleitet wurde. Die Pulsationen des Herzens betrugen fortwährend nur 24 in der Minute.

Versuch 2.

Die Lösung des Digitaleins im Verhältnis **1 : 1 Mill.** übte dieselbe Wirkung, wie vorher, aus.

Versuch 3.

Die Lösung **1 : 1/2 M.** Es wurde dasselbe beobachtet, nur etwas schneller und ausgesprochener; bald trat ein völliger Stillstand der Herztätigkeit ein.

Versuch 4.

1 : 50,000. Bald erfolgte eine Verlangsamung der Pulsationen bis auf die Hälfte der normalen (44—23 in der Minute). Eine sehr starke Systole bei sehr kleiner Diastole. Das Q ist vermindert. Während der 9 Minute nach Anfang des Versuches sistierte die Herztätigkeit in Systole; es ist nicht gelungen, die Tätigkeit des Herzens wiederherzustellen.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Digitalein in **1 : 16 M.** Verdünnung blieb fast ohne Einfluss auf die Tätigkeit des frisch ausgeschnittenen Kaninchenherzens.

Versuch 2.

1 : 13 M. Es wurde konstatiert eine geringe Verlangsammung der Pulsationen des frischen Kaninchenherzens (124—116), eine Verkürzung der Amplitude bis auf 2/3 der ursprünglichen Höhe und eine Verminderung der aus den Kranzgefässen ausfliessenden Flüssigkeit bis auf 1/3 des ursprünglichen Quantums (statt 27 c.c.—9 c.c.), was vorzugsweise auf die Verengerung der Kranzgefässe zu beziehen ist.



Versuch 3.

Ein frisches Kaninchenherz. Bei **1 : 10 M.** Verdünnung trat nach 5 Minuten eine Verminderung der Pulsationen auf (200—164). Die Amplitude und das Quantum der Flüssigkeit sind etwas geringer geworden. Nach dem Hindurchleiten der normalen Nährflüssigkeit stieg die Zahl der Pulsationen auf 184; eine Arrhythmie ist trotzdem zu beobachten, als Folge der Gifteinwirkung (s. Protokoll B, 1).

Versuch 4.

Dasselbe Herz. **1 : 7 1/2 M.** Eine Verlangsamung der Pulsationen und momentan eingetretene starke Erschlaffung der Herztätigkeit, die nach dem Durchleiten der normalen Flüssigkeit wiederhergestellt wurde.

Versuch 9.

Ein abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines alten Katers. **1 : 3 1/2 M.** Eine starke Verlangsamung der Pulsationen (120—64) und eine Verkürzung der Amplitude bis auf die 1/2 ungefähr; dieselbe Arrhythmie; die Systole von ungleicher Stärke, die Pausen von ungleicher Länge; nach dem Hindurchleiten der normalen Flüssigkeit erreichten die Pulsationen wiederum die Zahl von 120—114; die Arrhythmie wurde noch stärker.

Versuch 10.

Ein ganz frisches Katzenherz, **1 : 2 1/2 M.** Zuerst trat eine Vergrösserung der Zahl der Pulsationen (132—144) und eine Verengerung der Koronargefässe (15—11 c.c.) ein; nach 9 Minuten hat sich eine sehr charakteristische Arrhythmie hinzugesellt: nach 9 gewöhnlich regelmässigen Kontraktionen, folgten eine sehr schwache und eine doppelt so grosse, kräftige; dann wiederholte sich dieser Vorgang. Die Nachwirkung — eine dauerhafte unregelmässige Arryhthmie.

Versuche 11, 12, 13.

Kaninchenherzen. **1 : 2 M.—1 1/2 M.** Eine Verlangsamung der Pulsationen (114—74; 152—120 und 144—110) und eine geringe Abschwächung der Tätigkeit.

Versuch 14, 15, 16.

Quantitäten von **0,001** milligr. bis **0,1** milligr. des Digitaleins durch die verbindende Kanüle in die Aorta eingeführt, veränderten die Tätigkeit des Froschherzens nicht. Nur **1 milligr.** rief eine Verlangsamung der Pulsationen (120—100) hervor. Am Warmblüterherzen erfolgte ausserdem eine ausgesprochene Verengerung der Kranzgefässe.

Aus den angeführten Versuchen (1) geht hervor, dass die Hauptwirkung des Digitaleins auf die isolierten Herzen der Warm- und Kaltblüter in dem *Einfluss auf den motorischen Apparat des Herzens* besteht. In sehr grosser

(1) Ich halte für nötig, nochmals zu erwähnen, dass alle Schlüsse, die ich aus den Versuchen ziehe, nur auf diejenigen Präparate bezogen werden, mit denen ich meine Versuche angestellt habe. Es ist auch deshalb überall die Fabrik, wo die Präparate angefertigt waren, angegeben.



Verdünnung sogar bewirkt das Digitalein fast immer einer *Verlangsamung* (auch nach Atropinisierung), *eine Abschwächung und Irregularität der Kontraktionen*. Die unregelmässige Tätigkeit des Herzens kann das Digitalein regulieren; ich konnte aber eine ausgesprochene Verlängerung der Amplitude nicht beobachten Um seine Wirkung auszuüben, fordert das Digitalein wahrscheinlich eine gewisse Zeit (kumulative Wirkung); deshalb können einmalige verhältnismässig grosse Dosen des Giftes · das Herz passieren ohne gewirkt zu haben; andererseits entfalteten sehr kleine Dosen (1 : 13 M.) beim langsameren Passieren des Herzens eine giftige Wirkung. Der Versuch 14 zeigt sehr deutlich die Untauglichkeit der Einführung des Giftes nach Langendorff's Verfahren für pharmakologische Versuche. Langendorff spritzte in die Aorta durch die Anschlusskanüle bestimmte Quantitäten einer Substanz ein, bei ununterbrochenem Durchleiten der normalen Nährflüssigkeit. — Grosse Dosen des Digitaleins bewirken einen *Stillstand des Herzens in Systole*. Ausser der Einwirkung auf den motorischen Apparat des Herzens ruft das Digitalein schon in winzigen Dosen eine beträchtliche *Verengerung der Kranzgefässe* hervor, weshalb sich das Quantum der aus dem Warmblüterherzen abfliessenden Flüssigkeit stets vermindert.

II. — DIGITOXIN (Merck)[1].

A) *Das Froschherz.*

Eine Digitoxinlösung in Stärke **1 : 50,000** bis **1 : 14,000** bewirkt bald eine starke Verlangsamung der Herztätigkeit bis zum völligen Stillstand in Systole. (Versuch 1, 2 und 3.)

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Ein abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines Katers. Eine **1 : 10 M.**-Lösung des Giftes bewirkt eine Regulierung der Herztätigkeit, eine geringe Steigerung der Kontraktionsgrösse und eine starke Verengerung der Koronargefässe (15—6 c.c.). Nach dem Aufhören des Digitoxinzuflusses stellt sich die Arrhythmie wieder ein.

Versuch 2.

Ein frisches Kaninchenherz. **1 : 4 M.** : die Kontraktionsgrösse ist gesunken, eine Arrhythmie und eine starke Verengerung der Gefässe (16—6 c.c.) stellten sich heraus sowie eine plötzliche Verminderung der Frequenz (P) von 164 auf 88; die Nachwirkung bildet eine Verminderung der Frequenz bis 76 und eine noch deutlicher ausgesprochene Abschwächung der Herztätigkeit (siehe Protokoll B, 2).

(1) Es wurde vorher eine 0,5 %-Lösung des Digitoxins in Alkohol zubereitet und eine genau bestimmte Menge derselben mit der Speiseflüssigkeit in bekanntem Verhältnis vor dem Eingiessen in das Reservoir des Apparates sorgfältig geschüttelt.



Versuch 3.

Ein abgeschwächtes mit Naphtalin vergiftetes Herz. Beim Durchströmen mit **1 : 3** 1/5 **M.** verdünnter Lösung stellte sich eine Arrhythmie, Verengerung der Kranzgefässe (17—11 c.c.) ein; bald darauf ein starkes Sinken der Frequenz (P) von 148 auf 44 nach 2 Minuten, und auf 24 nach 10 Minuten (Curarin und Atropin blieben ohne Einfluss). Besserung der Herztätigkeit nach Durchströmen mit der normalen Flüssigkeit ist nicht eingetreten. Es ist also anzunehmen, dass das Sinken der Frequenz bei Digitoxin nicht vom Hemmungsapparat abhängt.

Versuch 4, 5 und 6.

1 : 1 M.; **1 :** 1/2 **M.** und **1 :** 1/10 **M.** Es wurde eine Abschwächung, Arrhythmie und eine Erschöpfung der Herztätigkeit konstatiert; (Massage erregt keine Kontraktion); Verengerung der Koronargefässe. Es scheint, als ob hier die Erschlaffung der Herztätigkeit durch die Unfähigkeit des Herzmuskels sich zu kontrahiren bedingt sei.

Versuch 7.

Ein Katzenherz; die Nährflüssigkeit bestand aus einem Teil des Blutes des Versuchstieres und aus 2 Teilen der Ringerlösung. Nach der Einspritzung von **3** milligr. des Giftes stellte sich eine Verlangsamung und unregelmässige Tätigkeit des Herzens heraus und als Nachwirkung ein Stillstand.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Digitoxin der Wirkung nach auf das ausgeschnittene Herz *dem Digitalein analog wirkt,* nur das Sinken der Frequenz der Herzkontraktionen ist deutlicher.

III. — DIGITALINUM PURUM (BÖHRINGER) (1).

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Ein ganz regelmässig und ziemlich gut pulsierendes, aber abgeschwächtes Herz eines Kaninchens zeigt beim Durchströmen mit einer im Verhältnis **1 : 13 M.** verdünnten Lösung ein Sinken der Kontraktionsgrösse und nach 8 Minuten eine Verlangsamung der Pulsationen von 124 auf 76—65; und ausserordentliche Arrhythmie. (Siehe Kurve No 2.) Die Arrhythmie schwindet auch nicht, als das Herz mit der normalen Nährflüssigkeit durchströmt war. (siehe Kurve No 3). Folgen der ungünstigen Nachwirkung des Digitalins.

Versuch 2.

Ein durch verschiedene Gifte abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines alten Katers zeigt beim Durchströmen mit einer **1 : 3** 1/2 **M.** verdünnten Lösung ein Sinken der Frequenz (114—64) und eine deutlich ausgeprochene Regulierung seiner Tätigkeit.

---

(1) 0,5 o/o alkoholische Lösung wurde ex tempore zu der Nährflüssigkeit hinzugefügt und stark geschüttelt.



Versuch 3.

Ein krankes Kaninchenherz zeigt beim Durchströmen mit einer **1 : 4 M.** und **1 : 3 M.** verdünnten Lösung ein Sinken der Frequenz (160—146 und 148—120) und eine Verengerung seiner Koronargefässe (20—15 und 16—8 c.c.).

Versuch 4.

Eine Lösung **1 : 1/10 M.** bewirkt bei einem sterbenden Kaninchenherzen zuerst ein Sinken der Frequenz von 199 auf 66 und nachher eine Steigerung bis 176, eine starke Arrhythmie und schliesslich Stillstand; die Vorhöfe pulsieren noch einige Zeit.

Diese Versuche zeigen, dass das Digitalin hauptsächlich auf *den sogenannten motorischen Apparat* des isolierten Herzens wirkt, wobei kleine Dosen nur ein Sinken der Frequenz, grössere ausserdem auch eine successive Steigerung der Frequenz vor dem Erschlaffen hervorrufen.

IV. — TINCTURA FOL. DIGITALIS PURP. (1).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Ein Froschherz, welches mit Thujon vergiftet war, zeigte bei Einwirkung **1 : 3000** verdünnter Lösung der Tinktur eine viel stärkere Systole, Zunahme des Pulsvolumens, kürzere Pause und daher ein grösseres Q der ausgeflossenen Flüssigkeit (75—10,2 c.c.). Nach 7 Minuten wurde **1 : 1500** verdünnte Lösung durchgelassen und bald trat eine Peristaltik des Ventrikels ein, die Diastole wurde allmählich kleiner, sodass das ganze Herz sich dem systolischen Zustand näherte; zuerst bleibt die Herzspitze stehen und nachher die Basis. Dementsprechend vermindert sich allmählich das Q. Eine allmähliche Verlangsamung der P wurde nicht beobachtet, wohl aber ein plötzlicher Stillstand in Systole (P. 38—o). Die normale Speisungsflüssigkeit konnte die Tätigkeit des Herzens nicht wiederherstellen. (Ausführlicher s. Protokoll A, 1.)

Versuch 2.

Bei einem ermüdeten Herzen ruft die Lösung **1 : 3 T** bis **1 : 1 T** eine Verstärkung der Herztätigkeit ohne Verlangsamung und eine Lösung **1 : 600** einen Stillstand des Ventrikels in Systole hervor; die Vorhöfe pulsieren noch einige Zeit.

Versuch 3.

Eine **1 : 300**-Lösung bewirkt bei einem ermüdeten, erweiterten und schwachen Herzen eine Verstärkung der Systole und bald nachher eine Peristaltik und einen Stillstand in Systole.

---

(1) Diese Tinktur wurde aus 1 Teil trockener vorjähriger Digitalisblätter und 6 Teilen Alkohol in der Rostocker Universitätsapotheke hergestellt. Ein bestimmtes Quantum dieser Tinktur wurde in der Speiseflüssigkeit gelöst und der Bequemlichkeit wegen auf trockene Digitalisblätter umgerechnet; z. B. 1 |: 300-Lösung des Giftes bedeutet, dass auf 1 Teil trockener Digitalisblätter 300 Teile Nährflüssigkeit genommen wurde.



Es resultiert daraus, dass die Hauptwirkung der Tinctura Digitalis sich in *der Verstärkung der Tätigkeit* es ausgeschnittenen Froschherzens äussert *ohne ausgesprochene und unbedingte Verlangsamung der Pulsation;* Konzentration : 1 Teil der Blätter auf 3 Tausend Teile der Nährflüssigkeit.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Auf ein sehr ermüdetes Katzenherz zeigt **1 : 900,000** verdünnte Lösung keine Wirkung.

Versuch 2.

Ein sehr ermüdetes und unregelmässig pulsierendes Kaninchenherz infolge der Einwirkung von **1 : 2000** verdünnter Lösung zeigt eine Verlangsamung der Pulsation (160—120), eine Regulierung und Verstärkung, nachher eine Beschleunigung der Herzaktion (bis 152) bis schliesslich nach 15 Minuten seit Beginn der Giftwirkung eine Arrhythmie und ein Stillstand erfolgte.

Nach Wiederherstellung einer schwachen Herztätigkeit wurde eine **1 : 2500** verdünnte Lösung durchgelassen. Ich konnte dabei eine interessante dreigliederige Arrhythmie beobachten, bei einer geringen Verlangsamung der P (124-112) und nachher einen Stillstand in Systole.

Versuch 3.

Ein Herz einer alten Katze bei Einwirkung einer **1 : 1100** verdünnten Lösung zeigt Verstärkung und Beschleunigung der P (110—192), dann eine Verlangsamung der P bis 120, eine starke Abschwächung und Arrhythmie.

Versuch 4.

Ein ermüdetes Kaninchenherz bei Einwirkung einer **1 : 600** verdünnten Lösung zeigt eine Verlangsamung der P (118—76) und eine geringe Verstärkung der Tätigkeit, nachher einen Stillstand.

Versuch 5.

Das Durchleiten durch die Kanüle von 1/10 c.c. der Tinktur (= **17** milligr. der Blätter) ist resultatlos geblieben; 1/2 c.c. (Vers. 6) [**83** milligr. der Blätter] rief anfangs eine Verlangsamung (186—120), eine Verstärkung und eine Regulierung der Herztätigkeit hervor, nachher aber Arrhythmie und Beschleunigung (bis 160).

Es folgt daraus, dass die Digitalistinktur sehr oft *zuerst* eine *Verstärkung, Regulierung* und *Verlangsamung* der Tätigkeit der ausgeschnittenen Warmblüterherzen bedingt; *dann folgt eine Beschleunigung, Arrhythmie und Abschwächung* und *schliesslich ein völliges Erschlaffen.*

V. — INFUSUM FOL. DIGITALIS PURP.

A) *Das Froschherz* (1).

Versuch 1.

Die Lösung **1 : 5000** verursacht zuerst eine geringe Verstärkung der Konzentration und eine Verminderung der Abschwächung des Ventrikels; nach 4 Minuten eine plötzliche Verlangsamung der P von 52 auf 29, eine Peristaltik des Ventrikels, eine Erweiterung der Vorhöfe und eine Verminderung des Q von 7,5 auf 5,5 c.c. Im Laufe der letzten 8 Minuten wurde die Pulsation langsamer bis 20 und das Quantum verminderte sich bis 3 c.c. Dann während 13 Minuten war keine Peristaltik mehr zu sehen, P war fortwährend 40 und das Q sank bis 2 c.c. Die normale Flüssigkeit vergrössert das Q bis 3.5 c.c., die Pulsation aber war immer 35. Das wiederholte Durchströmen mit derselben Lösung gab eine konstante Vergrösserung des Q fast ohne Veränderung der Zahl der Pulsationen. Eine frische Lösung derselben Stärke bewirkte eine allmählige Verminderung des Q und eine Verlangsamung der Pulsation.

Versuch 2.

Die Lösung **1 : 500** bewirkte zuerst eine beträchtliche Zunahme des Pulsvolumens und des Q (6,5—9,5 c.c.) nach 3 Minuten eine schnelle Verminderung des Q bis 2,8 c.c.; eine Peristaltik des Ventrikels und eine Erweiterung der Vorhöfe und nach 4 Minuten vom Anfang des Versuches einen Stillstand des Ventrikels in Systole.

Versuch 3.

Eine Lösung **1 : 500** rief eine allmählige Verlangsamung der P (52—36), eine geringe Zunahme des Pulsvolumens und des Q hervor (4,2—5,2 c.c.). Ein Zusatz von frischer **1 : 400**-Lösung des Giftes verursachte bald eine Verlangsamung der P bis 26 und allmählige Abnahme des Q bis 2 c.c. Die normale Nährflüssigkeit steigerte beträchtlich das Q (4 c.c.), die Pulsation aber erreichte ihre ursprüngliche Frequenz nicht mehr (nur bis 32).

Versuch 4.

Bei der Einwirkung einer Lösung **1 : 700** wurde die Systole stärker und dauerhafter, die Pause kürzer; eine allmählige Verlangsamung der P von 50 auf 40, eine geringe Vergrösserung des Q von 5 bis 6 c.c.: nach 7 Minuten durchströmte das Herz eine mehr

---

(1) Alle diese Versuche wurden am Froschherzen mit frischen, noch nicht trockenen Digitalisblättern angestellt, die ich aus der Universitätsapotheke zu Rostock bezogen habe. 1,0 dieser Blätter wurde zerkleinert mit 100 c.c. heissen destillierten Wassers übergossen und auf 25 Minuten in ein Wasserbad gestellt. Ein bestimmtes Quantum dieses Aufgusses vermischte ich mit einem ebenfalls bestimmten Quantum der Nährflüssigkeit und liess dieses Gemisch durch das ausgeschnittene Herz hindurch. Um die Resultate besser vergleichen zu können, berechnete ich nach den trockenen Blättern so, dass 1 : 5000 fast dasselbe bedeutet, wie das Infusum fol. Digit. 1 : 5000 (d. h. 1,0 gr. Blätter und 5000 der Nährflüssigkeit ungefähr). Für jeden Versuch wurde meist ein frisches Infusum Digit. angewandt, obwohl auch die alten, welche sich verschieden lange im Zimmer befanden, keine sichtbaren Zeichen des Verdorbenseins aufwiesen.

konzentrierte Lösung (**1:550**) und infolgedessen trat eine allmählige Verlangsamung der P und eine Verminderung des Q ein; nach 17 Minuten (32 Minuten nach dem Beginn des Versuches) — ein Stillstand des Ventrikels in Systole.

Versuch 5.

Die Lösung **1 : 2500** übte fast keinen Einfluss auf das frische Herz während 5 Minuten aus. Bei allmählicher Verstärkung der Konzentration des Giftes bis **1 : 1000** wurde die P allmählich langsamer (bis 32 von 44) und das Q sank von 5 auf 3,5 c.c. Nach dem Durchspülen mit der normalen Nährflüssigkeit fing das Herz an viel schwächer zu pulsieren und blieb nach 7 Minuten stehen. Innerhalb 27 Minuten durchströmte das Herz die normale Speiseflüssigkeit und zu dieser Zeit war die P = 19 und das Q = 2. Im Allgemeinen kontrahierte sich das Herz sehr schwach, weil es schon ermüdet war; es verlief vom Beginn des Versuches 1 Stunde und 22 Minuten. Eine frische **1 : 1000**-Lösung des Giftes verstärkte bald die Herztätigkeit in der Systole besonders; P = 36, Q = 4 c.c. **1 : 700**-Lösung rief im Gegenteil eine allmähliche Verlangsamung der P und Verminderung des Q hervor, bis endlich das Herz seine Tätigkeit einstellte. (Nach 1 Stunde 44 Minuten vom Beginn des Versuches.)

Diese Versuche zeigen keine identischen Resultate; öfters wird zuerst eine *Verlangsamung der* P *und eine Zunahme des Schlagvolumens* (und des Q), *dann eine Peristaltik des Ventrikels und ein Stillstand in Systole beobachtet.* Das Infus wirkt in kleineren Dosen als die Tinktur, folglich ist es stärker.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Für diesen Versuch benutzte ich dieselben frischen Digitalisblätter, wie für die Versuche am Froschherzen. Jetzt diente mir als Versuchstier ein mit Fenchon vergiftetes Kaninchenherz; das Kaninchen befand sich während 20 Stunden in der Agone und nach den Tode lag der Kadaver 2 Stunden und 15 Minuten im Zimmer. Dann wurde das Herz herausgeschnitten. Das Inf. Dig. **1 : 3000** rief eine Verlangsamung der P (120—106) und eine Verstärkung der Kontraktionen hervor; nach 2 Minuten eine Beschleunigung der P (130). Darauf erfolgte Arrhythmie : P der Vorhöfe fortwährend 140, P der Ventrikel allmählich langsamer bis 22 [1] (die sekundäre Verlangsamung), nachher krampfhafte Kontraktionen der Ventrikel und eine sehr schwache Pulsation. Die normale Flüssigkeit stellt bald die Herztätigkeit wieder her, P = 132.

Für die nächsten Versuche wurden ganz trockene, fein gepulverte Blätter angewandt, die aus einer anderen Apotheke geholt wurden; das Infusum wurde 1 : 100 vorbereitet.

Versuch 2.

Das Herz eines an Tuberkulose erkrankten Kaninchens pulsiert schwach und sehr unregelmässig. Die **1 : 800,000** verdünnte Lösung ruft bald eine regelmässige Pulsation

---

(1) Diese Arrhythmie kann als Beweis für die Selbstständigkeit des Rhythmus der Vorhöfe und der Ventrikel dienen.



hervor (132), die nach 3 Minuten bedeutend schneller und gleichmässig dikrotisch wird. Nach dem Durchströmen mit der normalen Speiseflüssigkeit wurde die Herztätigkeit wieder unregelmässig und schwach.

Versuch 3.

Ein frisches Herz eines völlig gesunden jungen Kaninchens fing infolge der Einwirkung von **1 : 2,400,000** verdünnter Lösung an stärker seine Tätigkeit zu entfalten; die Amplitude wurde grösser (6—10 mm.), P langsamer (148—132). Das Quantum der aus den Koronarvenen ausfliessenden Flüssigkeit ist etwas geringer (21—15 c.c.), wie auch bei allen Versuchen mit Infus. Digit. Es scheint, als ob die angewandte Konzentration 1 : 2400 T für dieses Herz eine therapeutische wäre (s. Kurve N° 5). Ueberhaupt richtete ich bei den Digitalisversuchen meine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Dosen und verglich ihre Wirkungen.

Versuch 4.

Das Herz eines alten fetten Katers fing erst dann an, zu pulsieren, als ich zu der Ringerlösung sein eigenes Blut zusetzte (10 %), dabei aber so schwach, schnell und unregelmässig, dass es unmöglich war, die P zu zählen. Von der **1 : 1.600.000** Ringerlösung hat das Herz zuerst etwas stärker, regelmässiger und langsamer (140) angefangen zu pulsieren, aber bald nachher wieder schnell (190) und unregelmässig.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, wirkt offenbar das Infus. Digital. stärker als die Tinctura Digitalis: indem die Tinktur in einer Verdünnung 1 : 9/10 M. während einer geraumen Zeit ohne Einfluss auf das ausgeschnittene Herz blieb, zeigte das Infusum in einer Verdünnung 1 : 2 $^{4}/_{10}$ M. eine gute und 1 : 8/10 M. eine toxische Wirkung. Es scheint, als ob der wässerige Auszug der Digitalisblätter auf das ausgeschnittene Herz stärker wirkt, als der alkoholische. Eine beträchtlich grössere Dosis zeigt ein typisches Bild der Digitaliswirkung : *zuerst eine Verlangsamung und eine Verstärkung der Herztätigkeit, dann eine Beschleunigung und Arrhythmie una schliesslich eine abermalige Verlangsamung mit einer Abschwächung der Herztätigkeit bis zum völligen Stillstand.* Die erste Verlangsamung, welche von vielen Autoren nicht anerkannt wird, wird wahrscheinlich durch die Erregung der intrakardialen Endigungen des Hemmungsapparates des Herzens bedingt; jedenfalls ist sie hier unabhängig vom zentralen Nervensystem. Die Beschleunigung kommt durch Wegfall dieser Hemmung zu stande; die folgende Verlangsamung hängt von der spezifischen Wirkung der Digitalis auf den motorischen Apparat des Herzens ab, der ja natürlich muskulärer Natur sein kann. Diese Wirkung, die schon vom Anfang des Versuches beginnt, bedingt im ersten Stadium eine Verstärkung, im zweiten eine Arrhythmie und im dritten eine Verlangsamung, Abschwächung und Stillstand.



Die intrakardialen Vagusendigungen werden offenbar von dieser Dosis der Digitalis nicht ganz gelähmt, nur tritt ihre Wirkung zurück; sie hören auf, auf dasselbe Gift zu reagieren.

Ergebnisse der Versuche mit Substanzen der Digitalisgruppe.

Wenn man von den Substanzen der Digitalingruppe auf das Herz spricht, fügt man gewöhnlich hinzu, dass sie fast alle qualitativ ganz gleich wirken; in dieser Beziehung stelle jede Substanz eine Kopie der anderen dar. Es ist jedoch nicht schwer, beim Vergleich der oben beschriebenen Präparate nicht nur einen qualitativen, sondern auch einen quantitativen Unterschied zwischen den chemisch reinen Substanzen und den in den Apotheken hergestellten Präparaten zu bemerken (Tinctura, Infusum). *Die chemischen Präparate (Digitalein, Digitoxin und Digitalin)* wirken in gleicher Weise auf Warm- und Kaltblüter *hauptsächlich auf den motorischen Apparat des Herzens, indem sie eine Verlangsamung der Pulsation, sodann eine Arrhythmie und eine Abschwächung der Kontraktionen bis zum völligen Stillstand* bewirken. Den etwaigen Anteil der intrakardialen Endigungen der Nn. Vagi an dieser Wirkung ist mir nicht gelungen zu konstatieren. Ich fand auch nicht diejenigen Dosen, die sicher und gut die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens nur verstärken, aber nicht schädigen. Sogar die Verdünnungen von 1 : 10,000,000 sind schon giftig; bei weiterer Verdünnung geht die toxische Konzentration offenbar gleich in eine indifferente über. So ist z. B.: die Verdünnung des Digitaleins 1 : 13 M. noch giftig und 1 : 16 M. bereits gänzlich indifferent, so dass es danach eine therapeutische Dosis überhaupt nicht geben würde. Man kann wohl eine Regulierung des Rhythmus nach verschiedenen Präparaten und Dosen beobachten, fraglich ist aber, wodurch dies bedingt ist. Wir wissen doch, dass eine zeitweilige Unterbrechung des Zuflusses der Nährflüssigkeit sowie erregende KCl-Dosen, die stärkste Arrhythmie zum Stillstand zu bringen im stande sind (Wogen, Flimmern u. a.). Es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, dass die Regulierung der unregelmässigen Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens durch die chemisch reinen Digitalispräparate nicht allen ihren spezifischen, am lebenden Organismus zur Entfaltung kommenden segensreichen Eigenschaften, sondern nur der direkten Erregung der Muskelsubstanz des Herzens zugeschrieben werden muss. Ich möchte zum Schluss hier noch hinzufügen, dass beim Studium der direkten Wirkung dieser Substanzen auf das Herz, man sich zur Ernährung der Salzlösung ohne Blut bedienen muss, weil diese Substanzen eine

Verbindung mit dem Blute eingehen können; so wirken z. B. die geringsten Dosen des Digitalins bereits hämolytisch.

Tinctura und Infusum folium Digitalis wirken auf das ausgeschnittene Herz anders als die chemischen reinen Präparate und zwar annähernd typisch, d. h. so, wie man gewöhnlich die Digitaliswirkung sich vorstellt.

Im ersten Stadium tritt fast immer mehr oder minder ausgesprochen, in dieser oder jener Form, *Verstärkung der Herzaktion* der Warm- und Kaltblüter ein. Die Warmblüterherzen zeigen dabei gewöhnlich eine *Verlangsamung der Pulsation;* am Herzen der Kaltblüter wird eine *Verlangsamung der Pulsation* nur nach dem Infus beobachtet, nach der Tinktur eine Verstärkung der Herztätigkeit, der unmittelbar ein Stillstand ohne Veränderung der Zahl der Kontraktionen folgt. Eine gewöhnliche Erscheinung in diesem Stadium ist *Regulierung* der unregelmässigen Pulsation. So äusserst sich das erste therapeutische Stadium, dessen die chemischen Präparate bei der direkten Wirkung auf das Herz offenbar entbehren.

Das zweite, kurze Stadium — *die Beschleunigung der P* — wird nach beiden Präparaten nur bei den Warmblütern beobachtet; richtiger bezeichnet ist es keine Beschleunigung sondern eine Aufhebung der Verlangsamung und nur eine Wiederherstellung der ursprünglichen Frequenz der P, weil die Zahl der Kontraktionen manchmal die ursprüngliche Höhe nicht erreicht und jedenfalls nicht überschreitet.

Das dritte Stadium — *Irregularität, die sekundäre Verlangsamung der P, die Abschwächung der Kontraktionen und der Stillstand in Systole* — ist das charakteristische für die Digitaliswirkung. Dieses Stadium tritt typisch bei dem Infus hervor; dagegen bei der Tinktur fehlt oft die sekundäre Verlangsamung und der Stillstand folgt unmittelbar nach der Beschleunigung der Pulsation.

Es ist aus meinen Ausführungen ersichtlich, dass in Bezug auf die Wirkung auf das ausgeschnittene Herz alle oben angeführten Präparate sich von einander unterscheiden, und dass das von den Theoretikern so viel angefochtene Infusum Digitalis unter ihnen den Vorrang besitzt. Diese Versuche lehren aber auch, dass das *Infus* aus denselben Blättern und nach derselben Art hergestellt, manchmal *verschieden wirkt,* nicht nur quantitativ, sondern qualitativ. Dieser Unterschied tritt bekanntlich und selbstverständlich noch deutlicher in der ärztlichen Praxis hervor : es fehlt die Identität der Wirkung der in verschiedenen Apotheken hergestellten galenischen Präparate, und nochmehr fehlt die Identität der den Ausgangspunkt dieser Präparate bildenden Digitalisblätter selbst, da deren Zusammensetzung und Wirkung ganz

ausserordentlich von der Zerkleinerung, Frische, Konservierung u s. w. abhängig ist. Es kann deshalb von einer immer genau sich gleich bleibenden Dosierung für Folia und Infusum Digitalis keine Rede sein. Hier ist vielmehr strenge Individualisierung am Platze. Die bei manchen Aerzten einzig übliche Verordnungsweise 1 : 150, 2-stlich 1 Esslöffel, kann bald zu stark, bald zu schwach wirken; ja es kann in einem Falle 0,3 : 150, viel und in einem anderen 3,0 : 150 nicht genug sein. Das Ueble liegt darin, dass der praktische Arzt hier mit einer Menge unbekannter Grössen zu tun hat, wie Stärke der Präparate, Individualität des Kranken, Dosierung der Esslöffel, u. s. w.

Der grösste Teil dieser Schwierigkeiten und vor allen Dingen das Schwanken der Dosierung könnte nach Meinung der Theoretiker beseitigt werden, wenn man nur die reinen chemischen Präparate, d. h. die Glykoside, anwenden würde. Leider überzeugen sich die kritisch beobachtenden Praktiker am Krankenbett bald von der Untauglichkeit dieser Präparate in einzelnen Fällen, wo frische Digitalisblätter oder ein Infus aus solchen noch vorzüglich wirkt. Auch durch meine oben angeführten Versuche scheint mir dargetan, dass das Infus bis jetzt durch kein Glykosid ersetzt werden kann. Ich wage es vor dem pharmakologischen Forum diesen ketzerischen Gedanken hier offen auszusprechen.

Um die verschiedene Wirkung der verschiedenen Digitalispräparate erklären zu können, muss man annehmen, dass in den Fingerhutblättern sich noch Stoffe befinden, die an und für sich von grösserer Heilkraft als die uns bekannten seien; oder, dass all die bekannten Substanzen nur in demjenigen Mischungs-Verhältnis heilend wirken, in welchen sie die Natur in den Blättern darstellt; übrigens könnte sogar sowohl die eine als die andere Vermutung gleichzeitig richtig sein. Man könnte vielleicht der Lösung dieser Frage näher treten, wenn man auf das ausgeschnittene Herz bei grösseren Versuchsreihen ein Gemisch der chemisch reinen wirksamen Bestandteile der Digitalis in demselben Verhältnis, wie sie in besten Digitalisblättern sich finden, einwirken liesse. Solche Versuche sind, meine ich, sehr erwünscht, so viel auch über die Digitalis bereits geschrieben worden ist. Es geht mit dieser Droge ganz ähnlich wie mit dem Mutterkorn, wo wir auch trotz ehrlicher Arbeit von Theoretikern und Praktikern uns zwar dem Ziele nähern, aber es noch nicht erreicht haben.

In einem sind alle Digitalispräparate unter sich sehr ähnlich, das ist die von KOBERT seinerzeit zuerst systematisch an verschiedenen Organen studierte Gefässwirkung. Es entsteht bei allen von mir geprüften Digitalisstoffen eine *Verengerung der Koronargefässe des ausgeschnittenen Herzens*; deshalb

vermindert sich stets das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit; bei Anwendung des Blutes zur Speisung des Herzens tritt deutlich das Erblassen des Organes auf.

IV. — STROPHANTHINUM PURISSIMUM (Kombe von MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die **1 : 50,000** verdünnte Lösung bewirkte zuerst eine bedeutende Verstärkung der Systole und eine Verkleinerung der Diastole des Ventrikels; infolgedessen wurde das Q geringer (4,2—3 c.c.); dann eine primäre Verlangsamung der P bis zur $^1/_2$ (42—22), eine Vergrösserung der Diastole (Q, 4 c.c.); eine Erweiterung der Vorhöfe und eine Peristaltik des Ventrikels; nachher ist die Zahl der Pulsationen bis 36 gestiegen, dann wurden die letzteren wieder langsamer, bis schliesslich das Herz seine Tätigkeit einstellte; dabei verminderte sich das Q allmählich bis o. (Der Versuch dauerte 45 Minuten.)

Versuch 2.

Der Versuch wurde vorgenommen, um den Charakter der primären Verlangsamung der P. zu bestimmen. Stroph. und Atropin. sulf. **aa 1 : 50,000** riefen ein allmähliches Sinken der Zahl der P bis zum völligen Stillstand nach 45 Minuten hervor (siehe Protokoll A, 3). Das Q wurde allmählich geringer; nach 18 Minuten sank es von 5,4 c.c. auf 1 c.c., ging dann plötzlich in die Höhe bis 5 c.c. (infolge der Zunahme des Pulsvolumens und der besseren Systole) und sank wieder allmählich bis 6 (27 Minuten). Die primäre Verlangsamung der Zahl der P bis zur $^1/_2$ wie im Versuche 1, ist nicht eingetreten, weil der intrakardiale Hemmungsapparat durch das Atropin gelähmt war.

Folgende Versuche zeigen die Wirkung des Strophanthins auf das abgeschwächte Herz :

Versuch 3.

Die Lösung **1 : 75 T** stellte vollständig (P und Q) die durch Akonitin aufgehobene Tätigkeit eines ausgeschnittenen Froschherzens her, nachdem ein anhaltendes Durchströmen mit der normalen Speisungsflüssigkeit resultatlos geblieben war.

Versuch 4.

Die Herztätigkeit wurde durch eine grosse Chinindosis aufgehoben. Das Durchströmen mit der Speiseflüssigkeit während 12 Minuten hat sich erfolglos erwiesen. Eine **1 : 100 T** Strophanthinlösung stellte allmählich die Herztätigkeit wieder her, wobei die Zahl der P die Norm nicht erreichte (28, nicht 38), das Q dagegen stieg bis 6 c.c.; vor dem Versuch betrug das Q 5 c.c. Nach dem Durchleiten der Nährflüssigkeit verminderte sich Q schnell wieder.

Versuch 5 und 6.

Es wurde eine verbesserte Tätigkeit der durch Nikotin und Koniin abgeschwächten Herzen beobachtet.

Es gelang somit am ausgeschnittenen Froschherzen die typischen Stadien der Strophanthinwirkung, die auch am Herzen in situ wahr-



zunehmen sind, zu beobachten : *zuerst eine Verstärkung der Herztätigkeit und eine primäre Verlangsamung der P* infolge der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates; *dann eine Wiederherstellung der P,* wahrscheinlich infolge des Verlustes der Erregbarkeit dieses Apparates und *schliesslich eine Peristaltik des Ventrikels und eine zweite Verlangsamung der P bis zum völligen Stillstand in Systole*, infolge der direkten Wirkung des Strophanthins auf den motorischen Apparat des Herzens. *Eine Verbesserung der Tätigkeit geschwächter Herzen* wird ebenfalls nach Strophanthinum beobachtet.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Auf ein ganz frisches Herz eines jungen Katers übt eine **1 : 8 M.** verdünnte Lösung gar keinen Einfluss aus; nur eine geringe Verlangsamung der P ist wahrzunehmen (124—116).

Versuch 2.

Ein an Vergiftung mit verschiedenen Giften sterbendes Kaninchenherz zeigt bei Einwirkung einer **1 : 3 ¾ M.** verdünnten Lösung eine kurz dauernde Beschleunigung der P von 50 auf 80, dann eine allmähliche Verlangsamung bis zu einem völligen Stillstand; eine starke Verengerung der Koronargefässe (5 ½—2 c.c.); nach dem Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit und Massage hat sich eine schwache Herztätigkeit wiederhergestellt und eine geringfügige Erweiterung der Koronargefässe ist aufgetreten.

Versuch 3.

Ein durch Koffein abgeschwächtes Kaninchenherz; beim Durchleiten einer **1:1/8 M.** verdünnten Lösung zeigt es eine starke Beschleunigung der P (120—190), eine Arrhythmie und einen Stillstand in Systole, eine Verengerung der Koronargefässe, die sie fast undurchgängig macht. In Versuchen 2 und 3 ist der intrakardiale Hemmungsapparat scheinbar schon unerregbar gewesen.

Versuch 4.

Ein mit Peronin abgeschwächtes Katzenherz; beim Durchströmen mit einer **1 : 4/10 M.** verdünnten Lösung zeigt es eine beträchtliche Verstärkung der Herztätigkeit und eine Verminderung der Zahl der P (von 120 auf 100); trotz der bald durchgeleiteten normalen Nährflüssigkeit *dauerte die Wirkung des Strophanthins typisch fort* : eine Beschleunigung der P bis 148, eine Arrhythmie und schliesslich ein Stillstand in Systole.

Um diese Erscheinung erklären zu können, muss man annehmen, dass das Gift entweder so innig mit dem Gewebe sich verbindet, dass es mit der normalen Nährflüssigkeit nicht weggespült werden kann und daher wirkungsfähig bleibt, oder dass es schnell irgend einen Einfluss auf das Gewebe ausübt, der sich verhältnismässig langsam in dem typischen Bilde äussert und fast unabhängig davon ist, ob das Gift noch durch die Gefässe fliesst oder nicht.



Versuch 5.

Bei einem sterbenden Kaninchenherzen bewirkt die Lösung **1 : 100 T.** eine primäre Verlangsamung der P (32—13), dann eine Beschleunigung bis 54, eine bedeutende Steigerung der Herztätigkeit und schliesslich eine secundäre Verlangsamung der P bis zum völligen Stillstand.

Dieser Versuch bietet insofern Interesse, als hier die typische Wirkung des Strophanthins trotz der abnorm verlangsamten und erlahmenden Herztätigkeit klar zu Tage tritt.

Versuch 6.

Die Lösung **1 : 50 T.** bewirkt bei einem mit Arekolin behandelten Katzenherzen eine geringe Verlangsamung der P (104-92) und eine bedeutende Verstärkung der Herztätigkeit, dann eine Beschleunigung der P (bis 142), eine Arrhythmie und eine abermalige Verlangsamung bis zum völligen Stillstand.

Versuch 7.

Noch ein mit Arekolin behandeltes Herz zeigt eine primäre Verlangsamung der P, die in diesem Falle trotz der stärkeren Konzentration des Strophanthins nicht scharf hervortritt, weil die Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates durch Arekolin noch nicht aufgehoben ist.

Die Tatsache, dass hier eine Verlangsamung der P doch eintritt, lehrt, dass der durch eine Substanz erregte intrakardiale Hemmungsapparat auch auf andere Substanzen reagieren kann. Das ist von Wichtigkeit für die praktische Anwendung der Kardiaca.

Es ist im Allgemeinen zu bemerken, dass das Strophanthinum puriss. *typisch* auf die Herzen der Kalt- und Warmblüter *wirkt*, und zwar ruft es zuerst eine *primäre Verlangsamung der P* und eine *Verstärkung* der Herztätigkeit hervor, dann eine *Beschleunigung der Pulsationen*, *eine Arrhythmie* und schliesslich *eine abermalige Verlangsamung der P*, *eine Abschwächung der Kontraktionen und einen Stillstand in Systole*

VII. — STROPHANTHINUM CRYST. THOMS (MERCK) SIVE OUABAIN.

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Lösung **1 : 50,000** bewirkt zuerst eine stärkere Systole und Diastole, wobei Q dem entsprechend sich vergrösserte (3—4,4 c.c.) und auf einmal eine Verminderung der Zahl der P, mehr als auf die Hälfte (54—24) in 1 Minute, eine Peristaltik des Ventrikels und eine Erweiterung der Vorhöfe eintraten. Nachher stieg die Zahl der Pulsationen bis 48, die Peristaltik des Ventrikels schwand und das Q vergrösserte sich bis 5,6 c.c.; schliesslich wurden die Pulsationen langsamer, das Q verminderte sich und der Ventrikel blieb in Systole stehen (nach 23 Minuten) (siehe Protokoll A, 2).



Das Bild der Vergiftung eines ausgeschnittenen Froschherzens mit *Glaber-Stroph.* (Thoms) ist fast dasselbe *wie bei Kombe-Stroph., nur nimmt das erste Gift zweimal weniger Zeit in Anspruch.*

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Eine **1 : 4 M.** verdünnte Lösung bewirkt bei einem Kaninchenherzen eine Verlangsamung der P von 136 auf 120 in der Minute, dann eine Beschleunigung der P bis 160, eine Arrhythmie und Stillstand in Systole; eine starke Verengerung der Kranzgefässe (statt 24 ist Q 12 c.c. geworden).

Versuch 2.

Ein ganz frisches Kaninchenherz bei Einwirkung einer **1 : 2 M.** verdünnten Lösung zeigt eine Verlangsamung der P von 148 auf 124 und eine doppelt so starke Herztätigkeit, eine Beschleunigung der P bis 180, eine starke Arrhythmie und einen Stillstand in Systole; die in 1 Minute aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit verminderte sich von 18 c.c. auf 4 c.c. und blieb so bis zum Ende des Versuches. Als Nachwirkung wurde eine dauernde Arrhythmie beobachtet. Bei einem frisch ausgeschnittenen Herzen geben sogar kleine Dosen ein typisches Bild der Vergiftung. Die Lösung des Strophanthins durchströmte dieses Herz während 11 Minuten. (Siehe Protokoll B, 3 und die Kurven 8 und 9, die sehr gut alle Stadien der Strophanthinwirkung charakterisieren.)

Versuch 3.

Ein sehr abgeschwächtes, unregelmässig pulsierendes Kaninchenherz zeigt bei Einwirkung einer **1 : 2 M.** verdünnten Lösung eine Verlangsamung der P (98—24) und eine Regulierung des Rhythmus, eine Beschleunigung der P bis 140, eine kurzdauernde Arrhythmie und einen Stillstand; eine starke Verengerung der schon verengten Gefässe (6—1 $^1/_2$ c.c.); beim Massieren pulsierte das Herz einige Sekunden lang.

Versuch 4.

Bei einem ermüdeten Katzenherz rief die Lösung **1 : 1 1/4 M.** eine Verlangsamung der P von 148 auf 128 und eine verstärkte Herztätigkeit hervor, eine Beschleunigung der P bis 160 und eine Arrhythmie, schliesslich einen plötzlichen Stillstand. Das Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit bewirkte eine Wiederherstellung der schwachen, schnellen und unregelmässigen Kontraktionen des Herzens.

In Allen hier beschriebenen Versuchen mit Strophanthin Thoms an ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter ist *das Fehlen der sekundären Verlangsamung* der P von grossem Interesse (manchmal wird dasselbe auch nach Kombe-Strophanthin beobachtet); die Beschleunigung der P geht unmittelbar in Stillstand über, dessen Ursache in unvollkommener Lähmung des Herzmuskels zu suchen wäre; mit dem Durchleiten der normalen Nährflüssigkeit und Massage gelingt es nicht, starke Kontraktionen des Herzens hervorzurufen.



Verhältnismässig konzentrierte Lösung (**1/3—1/10 M.** Vers. 6—10) des Strophanthin Thoms riefen nach meinen Beobachtungen weder *die primäre, noch die sekundäre Verlangsamung* hervor : gewöhnlich folgte einer kurzdauernden, bedeutenden Verstärkung der Herztätigkeit unmittelbar eine starke Beschleunigung der P, eine Arrhythmie und bald darauf Stillstand und zwar ein völliger, weil nachträgliche Massage nicht einmal einzelne Kontraktionen hervorzurufen im Stande war Mit dem Fehlen der Verlangsamung der P besonders der sekundären (in allen Versuchen) auch *nach stärkeren Dosen* des Strophanthin Thoms unterscheidet sich das letztere vom Kombe-Strophanthin; jedenfalls sind diese Präparate nicht identisch. Auf Grund der oben geschilderten Versuche an ausgeschnittenen Herzen ist anzunehmen, dass *zur praktischen Anwendung das Kombe-Strophanthinum* MERCK *geeigneter ist, obwohl auch das Glaber-Strophanthin Thoms vor den galenischen bisherigen Präparaten bei weitem den Vorzug verdient,* da beide reinen Glykoside eine gute, dauerhafte und typische Wirkung ausüben und eine genaue Dosierung zulassen. *Jedenfalls sind beide der Tinctura Strophanthi unbedingt vorzuziehen,* die wie bekannt der Zusammensetzung und Wirkung nach, wie Schedel und andere genügend hervorgehoben haben, sehr unbeständig ist. Sie schwankt nicht nur in ihrer quantitativen, sondern sogar in ihrer qualitativen Zusammensetzung.

VIII. — ADONIDIN (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die Lösung **1 : 50 T** rief sofort eine beträchtliche Verstärkung der Systole und der Diastole des Herzventrikels hervor, sodass die Pause fast unmerklich blieb; das Q stieg infolgedessen von 5,5 auf 9,5 c.c.; die Pulsation ist unwesentlich langsamer geworden (28—23 in der Minute). Nach 8 Minuten wurde durch dasselbe Herz die Lösung **1 : 25 T.** des Adonidins durchgeleitet und es traten während 7 Minuten dieselben Erscheinungen auf. Bald darauf durchströmte das Herz eine Lösung **1 : 17 T.** des Adonidins; sofort erweiterten sich die Vorhöfe, die Arrhythmie und eine Peristaltik des Ventrikels sind aufgetreten; die P ging schnell herunter und das Q wurde kleiner. Die normale Speiseflüssigkeit stellte die Tätigkeit des Herzens wieder her. Es scheint also, dass die therapeutische Konzentration des Adonidins zwischen 1 : 50 T und 1 : 25 T schwankt. In stärkerer Konzentration, wie der nächste Versuch zeigt, wirkt es toxisch.

Versuch 2.

Eine Lösung **1 : 20 T** bewirkt ein allmähliches Sinken der Zahl der P, eine Verminderung des Q, eine Arrhythmie und eine Peristaltik des Ventrikels (14 Min.). Die Lösung des Adonidins **1 : 1 1/2 T**, durch dasselbe Herz geleitet, nachdem es während 4 Minuten tätig war, rief einen vollständigen Stillstand hervor,

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1. (Siehe Protokoll B, 4.)

Das Herz eines Katers. P 104, Q = 10,0 c.c. Das Adonidin in einer Lösung **1 : 1/2 M.** verlängerte sofort zweifach die Amplitude der Herzkontraktionen (2 1/2 mm.—5 mm.), das Q stieg noch höher (10—21 c.c.), ohne Veränderung der Zahl der Kontraktionen (s. Kurve N° 11). Um diese interessante Erscheinung, die das Adonidin von anderen Substanzen der Digitalingruppe unterscheidet, nachzuprüfen, setzte ich den Versuch folgendermassen fort : es wurde die normale Nährflüssigkeit durchgeleitet, nachdem das Herz während 7 Minuten der Wirkung des Adonidins unterworfen war : das Herz erholte sich vollständig, d. h. die Amplitude = 2 1/2 mm., Q = 10 c.c.; dann habe ich zum zweiten Mal die Lösung des Adonidins **1 : 1/3 M.** durchgeleitet. Sofort traten die früheren Veränderungen auf; die Amplitude 4,5 mm., das Q = 22 c.c., nur die Zahl der P wurde etwas grösser (104—112); s. Kurve N° 13. Nach 4 Minuten durchströmte ich das Herz mit der normalen Nährflüssigkeit und wieder schwanden diese Erscheinungen (Amplitude 2 1/2 mm.; Q = 13 c.c., P = 110).

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das Adonidin in einer Konzentration 1 : 1/3 M.—1 : 1/2 M. eine gute Wirkung auf das Herz ausübt : hauptsächlich *verstärkt* es seine Tätigkeit.

Die in diesem Versuche beobachtete Erweiterung der Koronargefässe ist auffallend, weil alle Digitalispräparate und die meisten Ersatzmittel ausnahmslos diese Gefässe verengern; übrigens verengt sie auch das Adonidin in manchen Fällen (Versuch 2, 4 u. a.).

Das Adonidin in stärkeren Konzentrationen, wie z. B. **1 : 1/5 M.** (Versuche 2, 3 u. 4) wirkt auf das ausgeschnittene Warmblüterherz toxisch : die Kontraktionen werden schwächer, die P langsamer und damit fällt eine geringe Verengerung der Gefässe zusammen (im Vers. 3 wurde der Nährflüssigkeit Blut beigemischt).

Versuch 5.

Die Lösung **1 : 1/10 M.** bewirkt bei einem ermüdeten Kaninchenherzen sofort eine Verkürzung der Amplitude, eine Arrhythmie und eine Verlangsamung der P während 7 Minuten von 104 auf 28. Die Ursache der Verlangsamung der P liegt nicht in der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates, weil das Durchströmen mit Atropin resultatlos blieb, sondern im Einfluss des Adonidins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens.

Versuch 6.

Durch verschiedene Substanzen abgeschwächtes Herz eines Kaninchens zeigt bei Einwirkung einer Lösung **1 : 80 T.** zuerst eine Verlangsamung der P von 100 auf 80 ohne Veränderung der Amplitude, nachher eine Beschleunigung bis 156 und eine Arrhythmie; der Versuch wurde nach 10 Minuten unterbrochen.

Versuch 7.

Ein Kaninchenherz beim Durchströmen mit einer Lösung 1 : 10 T. zeigt eine bedeutende Verlängerung der Amplitude und eine Beschleunigung der Zahl der P (120—168), dann eine Arrhythmie. Der Versuch wurde nach 2 1/2 Minuten unterbrochen.

Von den geschilderten Versuchen mit Adonidin lässt sich folgendes sagen: 1) Adonidin wirkt *in derselben Weise und gleich gut auf die ausgeschnittenen Herzen der Kaltblüter wie auf die der Warmblüter,* 2) die Erregung des intrakardialen *Hemmungsapparates* tritt *schwach* und *unbeständig* hervor, 3) der motorische Apparat des Herzens reagiert gut und beständig: die schwachen Konzentrationen des Adonidins *verstärken die Herztätigkeit beträchtlich,* nach den starken tritt *Arrhythmie* und *Abschwächung* ein, 4) Adonidin ist ein verhältnismässig *schwaches Herzgift,* 5) Mitunter wird nach Adonidin statt der erwarteten Verengerung eine *Erweiterung der Koronargefässe* des ausgeschnittenen Herzens beobachtet.

Diese Versuche zeigen auch, dass mit der Verstärkung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens eine beträchtliche Erweiterung der Koronargefässe zusamenfällt und mit der Verschlimmerung eine geringe Verengerung derselben. Ob hier ein kausaler Zusammenhang vorhanden ist, und was für einer, ist schwer zu sagen. Ich meine, dass das Adonidin die Koronargefässe direkt erweitert; die geringe Verengerung wird wohl von der bedeutenden Schwächung der Herzkontraktionen abhängen.

Wenn das Adonidin die Koronargefässe verengte, würde man dies in allen Stadien der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens in geringerem oder grösserem Maasse beobachten können, wie es bei den Digitalispräparaten der Fall ist. Es sind spezielle Versuche dazu erforderlich, um endgültig diese wichtige Frage zu entscheiden. Sollte das Adonidin wirklich die Koronargefässe erweitern, so wird es sich dadurch wesentlich von den Digitalispräparaten unterscheiden und diese Wirkung wird die Grundlage sein für besondere therapeutische Indikationen.

Das Adonidin wirkt auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens wahrscheinlich den Digitalispräparaten analog, weil die dabei beobachteten Erscheinungen dieselben sind. Diese Annahme wird durch den folgenden Versuch bestätigt : das Adonidin in einer Lösung 1 : 800 T (Vers. 8), die viel schwächer als seine therapeutische Konzentration ist, wirkte toxisch auf das ausgeschnittene Herz, welches früher ein wenig mit Digitalein behandelt war; wahrscheinlich haben sich in diesem Falle die Wirkungen einer kleinen Dosis des frischen Giftes und der geringen Reste des analogen alten summiert, oder einfacher : das schon vergiftete Muskelgewebe wird zum zweiten Mal leichter durch dasselbe oder ein analoges Gift affiziert.

IX. — HELLEBOREIN (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die Lösung **1 : 150 M.** rief eine schwache Arrhythmie hervor.

Versuche 2—8.

Die Lösungen **1 : 125 M.—1 : 1 1/2 M.** riefen zuerst eine Verstärkung der Herztätigkeit (und des Q) hervor, dann sofort *eine Verlangsamung der P* bis zur Hälfte und dieselbe Verminderung des Q ungefähr; gleichzeitig eine Erweiterung der Vorhöfe, eine deutlich ausgesprochene *Peristaltik* (eine sehr dauerhafte) und schliesslich einen Stillstand des Ventrikels, der gewöhnlich plötzlich eintritt.

Versuche 9 und 10.

Die Lösung **1 : 50 T.** bewirkt dasselbe, wie in Versuchen 2—8, nur viel schneller (die Versuche dauerten 17 und 20 Minuten).

Die immer beobachte Verlangsamung der P bis zur Hälfte rührt nicht von der Erregung der intrakardialen Endigungen der Nn.Vagi her, weil Atropin die Beschleunigung der Pulsationen weder hervorrufen kann, noch die schon beginnende Verlangsamung zu verhindern vermag. Folglich ist die Verlangsamung der P eine *direkte Wirkung* des Helleboreins auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens, die nach sehr kleinen schwachen Lösungen eintritt.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Die Lösung **1 : 3 3/4 M.** rief bei einem Kaninchenherzen eine kaum merkliche Verkürzung der Amplitude, eine sehr geringe Beschleunigung der P (116—128) und eine Verengerung der Koronargefässe (11 1/2— 8 c.c.) hervor; der Versuch dauerte 4 Min.

Versuch 2.

Die Lösung **1 : 2 M.** bewirkt bei einem schwach pulsierenden Kaninchenherzen eine Arrhythmie und nach 4 Minuten einen Stillstand. Die normale Nährflüssigkeit stellt die Tätigkeit des Herzens wieder her, nur ist die Zahl der P viel geringer geworden (76 statt 128). Das wiederholte Hinzufügen grösserer Dosen von Atropin durch die Kanüle veränderte das Bild nicht; deshalb ist die Verlangsamung auf die direkte Wirkung des Helleboreins auf den motorischen Apparat des Herzens zurückzuführen.

Versuch 3.

Ein Kaninchenherz. Die intrakardialen Vagusendigungen sind vorher gelähmt. Helleborein in einer **1 : 700 T.** und **1 : 300 T.** Konzentration rief zuerst eine geringe Verengerung der Koronargefässe hervor (38—23 c.c.), eine Verlangsamung der P und eine bedeutende, fast dreifache, Verkürzung der Amplitude; eine Konzentration des Giftes **1 : 150 T.** bewirkte eine Verengerung der Koronargefässe (39—20 c.c.), eine



Arrhythmie und einen völligen Stillstand der Ventrikel. Die Wirkung des Helleboreins dauert gewöhnlich einige Zeit lang, nachdem der Zufluss aufgehoben ist, fort (Nachwirkung).

Versuch 4.

Die Lösung **1 : 1 1/2 M.** bewirkte bei einem Kaninchenherzen eine fünffache Verkürzung der Amplitude und eine zweifache des Quantums, was auch beim Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit fortdauerte. S. Kurve No 16.

Versuch 5.

Ein Katzenherz wurde durchströmt während 12 Minuten mit einer Lösung **1 : 1 M.**, indem die Nährflüssigkeit aus einem Gemisch von 2 Teilen der Ringerlösung und 1 Teil des defibrinierten Blutes des Versuchtieres bestand. Es trat eine Abschwächung der Herzkontraktionen und eine Verlangsamung der P von 116 auf 74 (1) ein. Nach dem nochmaligen Durchströmen desselben Giftes in derselben Konzentration erfolgte nach 9 Minuten eine Verlangsamung der P von 132 auf 56, d. h. es wirkte stärker. Eine noch stärkere Konzentration verursachte erst Arrhythmie (ein beschleunigter Rhythmus wechselte mit dem verlangsamten ab) und dann Stillstand.

Versuch 6.

Ein Katzenherz durchströmte eine Lösung **1 : 1 M.** während 20 Minuten und bewirkte eine Verlangsamung der P von 152 auf 116, eine Vergrösserung der Amplitude, dann eine Beschleunigung der P bis 154, eine Abschwächung der Herzkontraktionen, eine Arrhythmie und schliesslich einen völligen Stillstand. Fast dasselbe wiederholte sich mit dem Herzen des Kaninchens nach dem Durchströmen während 5 Minuten mit einer Lösung **1 : 800 T.**

Versuch 8.

Ein ganz frisches Katzenherz durchströmte eine Lösung **1 : 100 T.** während 6 Minuten. Es trat eine beträchtliche Verstärkung der Herztätigkeit, eine Verlangsamung der P (120—100), dann eine Wiederherstellung der Zahl der P (120) und eine Arrhythmie ein. Als Nachwirkung wieder eine Verlangsamung der P.

Versuche 9, 10, 11 und 12

wurden an Herzen der Katzen und eines jungen Hundes angestellt, indem sie mit einem Gemische aus 1 Teil des defibrinierten Blutes dieser Versuchstiere und 2 Teilen der Ringerlösung ernährt waren. Helleborein in Konzentrationen **1 : 70 T.—1 : 7 T.** rief gewöhnlich eine Beschleunigung der P, eine Abschwächung der Herztätigkeit, dann Arrhythmie und völligen Stillstand hervor.

Diese Versuche zeigen, dass das Helleborein 1) stark *die Koronargefässe verengt*, 2) in kleinen Dosen manchmal anfangs die Herztätigkeit verstärkt und die P verlangsamt, bei längerer Wirkung abschwächend wirkt, 3) in grossen Dosen gegeben *eine Beschleunigung der P*, *eine Arrhythmie*, *eine*

(1) Ich werde die Verengerung der Koronargefässe nach Helleborein nicht mehr besonders erwähnen, weil diese Wirkung ausnahmslos immer beobachtet wurde.



Abschwächung der Kontraktionen bis zum Stillstand hervorruft. Als die Ursache ist der schädliche Einfluss des Helleboreins auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens anzusprechen. Das Hinzufügen von Blut zu der Nährflüssigkeit vermindert ein wenig die starke Giftigkeit des Helleboreins.

X. — CORONILLIN (Reeb sen.).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Obwohl der Frosch offenbar gesund war, kontrahierte sich dessen ausgeschnittenes Herz sehr träge. Q betrug nur 30 c.c. Von einer Lösung **1 : 50 T.** des Coronillins ist die Systole des Ventrikels sofort energischer geworden und das Q grösser (4 c.c.), nach 4 Minuten stieg das Q bis 6,5 c.c., d. h. vergrösserte sich um das doppelte im Vergleich mit dem normalen. Die ausgezeichnete Tätigkeit des Herzens veränderte sich nachher infolge der eingetretenen Peristaltik des Ventrikels, zuerst eine Systole überspringend, nachher die ganze Zeit anhaltend; dementsprechend begann P allmählich sich zu verringern; P verlangsamte sich bis zur Hälfte (30—15); nachher wurde die Schlagfolge sogar noch langsamer. Die normale Flüssigkeit stellte eine sehr befriedigende Herztätigkeit wieder her, ja eine noch bessere, als sie vor dem Versuche war.

Weil aber die Verlangsamung der Pulsation nach Atropineinwirkung nicht verschwindet, muss man sie durch die direkte Wirkung des Coronillins auf den *motorischen Apparat* erklären. Diese Wirkung tritt typisch und deutlich hervor, indem zuerst die Herztätigkeit auffallend *gebessert, nachher aber verschlechtert wird.* Die Besserung der Tätigkeit hängt lediglich von der Verstärkung der Systole, die Verschlechterung von der Peristaltik des Ventrikels ab.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Ein an Vergiftung mit verschiedenen Giften sterbendes krankes Kaninchenherz. Die Lösung **1 : 6 M.** bewirkte keine verbesserte Herztätigkeit nur eine auffallende Erweiterung der Kranzgefässe.

Versuch 2.

Ein frisches Herz eines fetten Katers, welches sehr langsam pulsiert — 88 in einer Minute. Die Lösung **1 : 3 M.** bewirkt eine Vermehrung der P bis zur Norm (120) und eine Vergrösserung der Amplitude, dann ein allmähliches Sinken der P, eine sehr geringe Verminderung des Q und eine beträchtliche Vergrösserung der Amplitude; so dass nach 7 Minuten betrugen P = 84, Q = 8 statt 10 c.c. und die Amplitude statt $3^1/_2$ mm. jetzt $6\ ^1/_2$ mm. wurde. Die Verlangsamung der P trat hauptsächlich auf Kosten der Verlängerung der Pausen auf. S. Kurve N° 19.



Versuch 4.

Die Lösung **1 : 3 M.** bewirkte bei einem unregelmässig pulsierenden, abgeschwächten Herzen eines jungen Katers eine Regulierung des Rhythmus, eine Verengerung der Kranzgefässe (19—15 c.c.), bald eine Vermehrung der P (124—140), machten aber eine Verlangsamung derselben (80), eine Arrhythmie und eine starke Abschwächung der Herztätigkeit (der Versuch dauerte 14 Minuten).

Versuch 5.

Die Wirkung einer Lösung **1 : 2 M.** während 4 Minuten angewandt auf ein frisches Herz eines alten Katers äusserte sich in einer Verlangsamung der P (140—120), in Erweiterung der Kranzgefässe (17—21 c.c.) und in Verlängerung der Amplitude auf 1/3 ihrer ursprünglichen Grösse.

Versuch 6.

Ein ermüdetes Herz eines Katers zeigte bei Einwirkung einer Lösung **1 : 2 M.** während 6 Minuten eine P = 96 statt 106, Q = 14 $^1/_2$ statt 13 c.c., und eine um das Doppelte vergrösserte Amplitude (2—4 mm.). S. Kurve No 22.

Versuch 9.

Eine Lösung **1 : 1/3 M.** während 6 Minuten angewandt bewirkte bei einem abgeschwächten Katerherzen eine Vergrösserung der Amplitude um 1/3 und des Q von 14 auf 17 c.c.

Versuch 10.

Eine Lösung **1 : 1 M.** während 5 Minuten angewandt bewirkte eine doppelt so grosse Amplitude (3—6 mm.), Q = 26 statt 20 c.c. S. Kurve No 25.

Versuch 11.

Fast dasselbe Ergebnis.

Versuch 12.

Die Wirkung einer **1 : 1 M.** verdünnten Lösung auf ein sehr abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines Kaninchens äusserte sich in einer Verlangsamung der P (114—80) und Regulierung des Rhythmus, nachher in einer plötzlichen Zunahme der P bis 172 und Abschwächung der Kontraktionen; es fliesst viel mehr Flüssigkeit aus. Der Versuch dauerte 7 Min.

Versuch 13.

Eine Lösung **1 : 1/2 M.** durchströmte ein ermüdetes Herz eines Katers. Eine geringe Beschleunigung der P (116—130), eine Vergrösserung der Amplitude (2 $^1/_2$—4 $^1/_2$ mm.) und des Quantums (20,5—22 c.c.) sind eingetreten; Nachwirkung: Verminderung der Amplitude, Verlangsamung der P bis 84, Abschwächung der Kontraktionen und eine geringe Arrhythmie, Q ist beträchtlich weniger geworden (15 c.c.); der Versuch dauerte 7 Minuten.

Versuch 17.

Nach einer Lösung **1 : 1/3 M.**, welche während 8 Minuten angewandt wurde, zeigte das sterbende Kaninchenherz eine geringe Vergrösserung der Amplitude (4—5 mm.) und eine Zunahme der P (24—36), nachher eine Verlangsamung der P (bis 20).



Versuch 18.

Sehr ermüdetes Herz eines Katers. **1 : 1/5 M.** Nach 5 Minuten ist die Amplitude viel grösser (statt 3—5 mm.), P etwas vermindert (132—112). Nachdem das Herz mit der normalen Nährflüssigkeit durchströmt war, stellte sich bald, als Nachwirkung eine starke Verlangsamung der P (88), welche nach 3 Minuten die Zahl 44 in einer Minute erreichte; gleichzeitig wurde eine Arrhythmie beobachtet in Form des allmählichen Ausfallens der Kontraktionen. Zuerst fiel nur jede vierte Kontraktion aus, die erste wurde etwas kräftiger; nachher aber fiel die zweite aus und die erste wurde der dritten gleich nach der Länge der Amplitude. Es hat sich somit die Zahl der Pulsationen um die Hälfte verringert (88—44) und die einzelnen Kontraktionen wurden durch längere Pausen von einander getrennt. S. N° 27 A und B — die Kurve der eben beschriebenen Nachwirkung.

Versuch 19.

Die Lösung **1 : 100 T** bewirkte bei einem Kaninchenherzen eine geringe Verlangsamung der P (128—112), nachher eine erhebliche Frequenz der P bis 190, eine Arrhythmie und Abschwächung der Kontraktionen; der Versuch dauerte 5 Minuten.

Versuch 20.

Die Lösung **1 : 50 T** bewirkte bei einem sehr ermüdeten Kaninchenherzen eine Verlängerung der Amplitude von 2 auf 3 mm. und eine Wiederherstellung der P von 50 auf 88; der Versuch dauerte 7 Minuten.

Aus diesen Versuchen geht deutlich die unverkennbare Wirkung des Coronillin auf den motorischen Apparat der Kalt- und Warmblüterherzen (Pflanzen- und Fleischfresser) hervor. Eine so konstante und beträchtliche Verstärkung der Herzkontraktionen der Warmblüter konnte ich nach den anderen Substanzen der Digitalingruppe nicht beobachten. Ausserdem vermag Coronillin die unregelmässige Herztätigkeit zu *regulieren*, die Arrhythmie zu beseitigen (Versuche 3, 12), sowie auch die Bradykardie (Versuche 2 und 20). Von grossem Wert ist besonders sein guter Einfluss auf schlecht arbeitende Herzen; *deshalb muss Coronillin eine praktische Anwendung in der Therapie finden können;* es verdient sie vollständig. Besonders nützlich wird sich wahrscheinlich Coronillin dort erweisen, wo der Herztonus anzuregen sein wird, d. h. in allen Fällen der Abschwächung des motorischen Herzapparates.

Die Veränderung der Frequenz der Kontraktionen ist nach Coronillin unbeständig. Meistens wird beobachtet nach einer zuerst eintretenden *Verlangsamung der P mit Verstärkung* der Kontraktionen und Regulierung des Rhythmus eine *Beschleunigung der P mit Arrhythmie und Abschwächung der Kontraktionen und wiederum eine Verlangsamung;* kurz es tritt fast dasselbe, wie bei den anderen Präparaten der Digitalingruppe ein.

Von den letzteren unterscheidet er sich aber dadurch, dass er die



Kranzgefässe des ausgeschnittenen *Herzens erweitert* (leider nicht immer). Weil aber eine Verstärkung der Kontraktionen des ausgeschnittenen Herzens die Menge der in den Koronargefässen fliessenden Flüssigkeit vermehrt, und weil umgekehrt ein verstärkter Zufluss von Nährflüssigkeit die Herztätigkeit verbessert und verstärkt, wäre es bei Coronillin sehr interessant, diesen Zusammenhang an kranken Menschen festzustellen.

Im ersten Versuche wurde eine Erweiterung der Kranzgefässe beobachtet ohne Verbesserung der Herztätigkeit; im zweiten Versuche umgekehrt eine um das doppelte verlängerte Amplitude, trotz der Verengerung der Gefässe, im 12ten Versuche, eine Erweiterung der Kranzgefässe und eine Abschwächung der Herztätigkeit; im Versuche 14 (bei einem sterbenden Herzen) ein Steigen des Quantums der ausfliessenden Flüssigkeit von 1 bis auf 10 c.c. bei Abwesenheit der Verbesserung der Herztätigkeit. Obgleich in anderen Fällen die Vermehrung des Quantums der ausfliessenden Flüssigkeit mit der verbesserten Herztätigkeit zusammenfällt, dürfen die eben beschriebenen Tatsachen nicht ausser Acht gelassen werden (1).

Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass Coronillin einen Einfluss ausübt so gut auf den motorischen Herzapparat, wie auf die Kranzgefässe unabhängig von einander. Jedenfalls ist unzweifelhaft die Fähigkeit des Coronillins die Herzgefässe zu erweiteren; dieser Umstand aber kann eine grosse praktische Bedeutung haben.

Um die Arrhythmie und Abschwächung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens zu beobachten, dürfen verhältnissmässig konzentrierte Lösungen desselben angewandt werden; folglich gehört Coronillin nach seinen *sehr wahrscheinlichen guten therapeutischen Eigenschaften zu den verhältnissmässig schwachen Herzgiften*. Aus den von mir untersuchten Substanzen der Digitalingruppe hat sich nur das Adonidin, als wenig schädlich erwiesen.

Nach den aufgezählten wertvollen Eigenschaften des Coronillins gebührt ihm in der Reihe der Cardiotonica bei weitem nicht der letzte Platz.

XI. — BARYUM CHLORATUM (Merck).

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Eine Lösung **1 : 400 T** während 10 Minuten angewandt bewirkte bei einem unregelmässig pulsierenden, sehr ermüdeten Herzen eines Kaninchens eine Regulierung und Verstärkung der Herztätigkeit. (P stieg von 44 auf 86 ungefähr.)

---

(1) Selbstverständlich wurden in allen Versuchen dieselben technischen Bedingungen gewahrt.



Versuch 2.

Die Wirkung einer Lösung **1 : 200 T** auf ein abgeschwächte Herz eines gestorbenen Kaninchens äusserte sich zuerst in einer Verlangsamung der P von 148 auf 90, dann in einer allmählichen Steigerung der P bis 116 und in Abschwächung der Kontraktionen; nach dem Durchströmen mit einer normalen Nährflüssigkeit stellte sich eine Arrhythmie ein. (Nachwirkung.) Der Versuch dauerte 10 Minuten. Die Arrhythmie verschwand nach der Speisung dieses Herzens mit einer Lösung **1 : 400 T.**

Versuch 3.

Nach einer Einwirkung einer Lösung **1 : 100 T** während 8 Minuten auf ein schwach pulsierendes Herz eines gestorbenen Kaninchens, welches 2 1/2 Stunden auf Eis gelegen hat, ergab sich in der ersten Minute eine Verlangsamung der P von 120 auf 108 und eine Verstärkung der Amplitude um 2 1/2 Mal, nachher eine geringe Beschleunigung und eine Arrhythmie, die darin bestand, dass die Amplitude der geraden Kontraktionen grösser als die der ungeraden wurde; schliesslich eine Beschleunigung der P bis 136 und wie vor dem Versuche schwache rhythmische Kontraktionen. Q blieb fast ohne Veränderung. Die normale Flüssigkeit vergrösserte die Amplitude um das dreifache. S. Kurve N° 29.

Das Herz wurde nachher mit einer Lösung **1 : 50 T** durchströmt und es trat sofort eine geringe Beschleunigung der P (114—140) und eine Verstärkung der Amplitude, welche allmählich sich verkürzend schliesslich nach 1 Minute 0 wurde. Die normale Flüssigkeit stellte die Tätigkeit nur des rechten Ventrikels her und auch dies nur in sehr geringem Grade.

Versuch 4.

Die Lösung **1 : 100 T** während 5 Minuten angewandt bewirkte eine geringe Verringerung der P (116—108).

Ein Durchströmen desselben Herzens mit einer Lösung **1 : 50 T** ergab zuerst eine Verstärkung der Herzkontraktionen, nach 3 Minuten eine starke Verlangsamung der P (110—58) und dann Arrhythmie. Das durch die Kanüle eingeführte Atropin erwirkte keine Beschleunigung der P. Die normale Flüssigkeit stellte eine regelmässige, aber schwache Herztätigkeit her. (P 114 in der Minute.)

Versuch 5.

Bei einem abgeschwächten Herzen eines alten Katers äusserte sich die Wirkung einer Lösung :

a) **1 : 66 T** während 3 Minuten angewandt nur in einer Verlangsamung der P von 100 auf 66 auf Kosten der Verlängerung der Pausen ohne Veränderung der Amplitude; die normale Flüssigkeit bewirkte eine Beschleunigung der P bis 118;

b) bei einem abermaligen Durchströmen mit einer Lösung **1 : 25 T** hat sich eine geringe Vergrösserung der Amplitude, eine Verlangsamung der P eingestellt sowie eine Arrhythmie (in Form von ausgebliebenen Kontraktionen), die nach dem Durchleiten der normalen Flüssigkeit nicht verschwand (s. Kurve N° 31);

c) eine Lösung **1 : 10 T** in einer Arrhythmie und Abschwächung der Herztätigkeit.



Versuch 6.

Ein unregelmässig pulsierendes Kaninchenherz zeigte bei Einwirkung einer Lösung

a) **1 : 25 T** eine zuerst kräftigere und unregelmässige Kontraktion, nachher eine schwächere;

b) nach dem direkten Hinzufügen einer **1 : 5 T** verdünnten Lösung eine starke Verlangsamung der P und einen völligen Stillstand.

Weil das Chlorbaryum den Herzmitteln zugezählt wird, suchte ich durch meine Versuche seine direkte Wirkung namentlich auf das schwache Herz klarzulegen.

Es hat sich ergeben, dass Lösungen von Chlorbaryum von mittlerer Konzentration eine charakteristische Wirkung ausüben können: zuerst *eine Verlangsamung der P und eine Verstärkung der Herzkontraktionen, dann eine Wiederherstellung der P und eine Abschwächung der Konzentration und schliesslich eine Arrhythmie* (Versuche 2, 3 und 5). Ausserden kann das Chlorbaryum den Rhythmus *regulieren.*

Stärkere Konzentrationen rufen *eine Verlangsamung der P und einen Stillstand des ausgeschnittenen Herzens hervor* (Versuch 6 *b*).

Die Verlangsamung der Pulsation hängt von der direkten Wirkung des Chlorbaryums auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens ab (Versuch 4). Im Allgemeinen braucht man der Verstärkung der Herzaktion nach Chlorbaryum keine grosse Aufmerksamkeit zu schenken. Indem wir die ganze Reihe der oben geschilderten Versuche noch einmal übersehen, können wir konstatieren, dass die physiologische Wirkung jedes der untersuchten Präparate der Digitalingruppe seine besonderen Eigenschaften besitzt. Nach meinen Versuchen haben die besten Wirkungen auf das ausgeschnittene Herz folgende Präparate ausgeübt: Inf. fol. Digitalis, Strophanthinum purissimum, Adonidin und Coronillin. Dabei unterscheiden sich die ersten zwei Substanzen von den letzteren. Inf. fol. Digitalis und Strophanthinum puriss. wirken auf das ausgeschnittene Herz annähernd gleich und zwar auf den intrakardialen Hemmungsapparat, wie auch auf den motorischen. Die für die Digitalingruppe charakteristischen Stadien der veränderten Herztätigkeit treten nach diesen Präparaten ziemlich deutlich hervor und zwar: zuerst die erste Verlangsamung der P und eine Verstärkung der Herzkontraktionen, dann eine Beschleunigung der P und schliesslich Arrhythmie, eine zweite Verlangsamung der P und endlich Stillstand des Herzens in Systole. Diese beiden Präparate verengern die Kranzgefässe des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter und rufen im Allgemeinen annähernd dieselben Veränderungen der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens der Kalt- und Warmblüter hervor. Das



ausgeschnittene Herz eines Frosches reagiert auf Strophanthinum puriss. beinahe so wie das Herz der Warmblüter; auf Inf. fol. Digitalis dagegen reagiert es ein wenig anders : es fehlt nämlich das zweite Stadium — die Herstellung der alten Frequenz der P — und nach dem ersten Stadium folgt gewöhnlich das dritte unmittelbar.

Im Gegensatz zu den eben geschilderten zwei Präparaten erregen Adonidin und Coronillin den intrakardialen Hemmungsapparat sehr schwach und unbeständig und die Veränderungen der Herztätigkeit treten nicht charakteristisch in Form von deutlichen Stadien hervor. Was aber in der Wirkung dieser Präparate die Aufmerksamkeit auf sich lenkt, ist die Verstärkung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens und eine, obgleich unbeständige Erweiterung der Kranzgefässe. Das ausgeschnittene Froschherz reagiert auf diese beiden Präparate dem Herzen der Warmblüter ungefähr analog.

XII. — PYRAMIDON (Höchst).

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Als Versuchsobject diente ein Herz eines schwer tuberkulösen Kaninchens, welches nach dem Hineinbringen in den Apparat schwach, schnell und unregelmässig pulsierte (Pausen nach der Systole, nicht nach der Diastole). Nach dem Durchströmen **1 Teiles** Pyramidon auf **4 M. Teile** Nährflüssigkeit vergrösserte sich zuerst die Amplitude und nachher verschwand auch die Arrhythmie, sodass nach 5 Minuten P 160 (statt 190) betrug, das ferner die Amplitude 4 mm. (statt 2 mm.) ausmachte, und dass ein regelmässiger Rhythmus eingetreten war. Nach dem Durchströmen mit der normalen pyramidonfreien Flüssigkeit wurde die Tätigkeit des Herzens wieder mangelhaft, indem die Arrhythmie und die Abschwächung der Kontraktionen sich wieder einstellten. Siehe Kurve N° 33.

Pyramidon in Konzentrationen **1 : 2** $^{7}/_{10}$ **M.** und **1 : 1** $^{8}/_{10}$ **M.** (Vers. 2 und 3) hat auch eine nach Digitalein eingetretene Arrhythmie eines Katzenherzens reguliert.

Versuch 4.

Eine Lösung **1 : 1** $^{1}/_{3}$ **M.** rief bei einem völlig frischen Kaninchenherzen eine Vergrösserung der Amplitude und des Q (30—33 c.c.), eine Verlangsamung der P von 156 auf 140. Der Versuch dauerte 6 Minuten.

Versuch 5.

Eine Lösung **1 : 8/10 M.** durchströmte während 8 Minuten ein abgeschwächtes Herz eines Katers. P und die Amplitude sind fast gleich, Flüssigkeit wird doppelt so viel entleert (14—27 c.c.).



Versuch 7.

Die Wirkung einer Lösung **1 : 4/10 M.**, die während 3 Minuten ein sehr ermüdetes Herz eines Katers durchströmte, äusserte sich in einer Vergrösserung der Amplitude der Herzkontraktionen (statt 2 1/2—3 1/2 mm.); Q stieg auch von 14 auf 22 c.c. Nach dem Durchströmen mit normaler Nährflüssigkeit verringerten sich die Amplitude und das Q wieder. S. Kurve N° 36.

Versuch 9.

Die Lösung **1 : 1/10 M.** durchströmte ein Kaninchenherz. Die Amplitude wurde grösser (7—9 mm.), P und A blieben gleich gross. Der Versuch dauerte 3 Minuten.

Versuch 10 und 11.

Pyramidon in Verdünnung **1 : 30 T** während 4 Minuten und **1 : 10 T** während 7 Min. übte fast gar keinen Einfluss auf ein schwaches Kaninchenherz aus; im zweiten Falle wurde eine sehr geringe Vergrösserung der Amplitude bemerkbar; weder Arrhythmie, noch Abschwächung der Herztätigkeit traten ein, trotz der konzentrierten Lösungen des Pyramidons.

Nach den angeführten Versuchen sind die Haupterscheinungen, die unter dem Einfluss des Pyramidons am ausgeschnittenen Herzen auftreten, folgende : *die Vergrösserung der Amplitude, die Regulierung des Rhythmus und die Verstärkung des Flüssigkeitstromes in den Kranzgefässen.* Sind nun diese Erscheinungen von einander abhängig? Ich möchte es nicht glauben, und zwar schon deshalb nicht, weil sie nicht immer zusammenfallen (Versuche 5 und 9). Die Besserung der Amplitude nach kleinen Dosen des Pyramidons durch seine lokale Wirkung zu erklären, ist nicht möglich; denn stärkere Konzentrationen müssten dann die Herztätigkeit lähmen oder wenigstens dieselbe sehr schwächen und in Wirklichkeit sind sie nicht nur unschädlich, sondern direkt nützlich (Versuch 9, 10 und 11).

Wie dem auch sein mag, die günstige Wirkung des Pyramidons auf das ausgeschnittene Herz ist unzweifelhaft und stimmt zu den Erfahrungen Prof. Kobert's an sehr zahlreichen Schwertuberkulösen : Pyramidon *vereint in sich eine direkte Unschädlichkeit für das Herz mit der Wirkung, seine Tätigkeit günstig zu gestalten.* Dieser Umstand hat schon längst eine praktische Bedeutung gewonnen in allen den Fällen, wo ein Antipyretikum gewählt werden muss für einen Kranken mit abgeschwächter Herztätigkeit, was in der ärztlichen Praxis ja leider sehr oft vorkommt.

XIII. — SPERMINUM HYDROCHL. (Poehl 2 %) pro inject. [sterilisatum](1).

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Zum Versuche diente ein sehr abgeschwächtes Herz eines Kaninchens (Männchen). Der linke Ventrikel pulsiert fast nicht, sondern nur der rechte und die Vorhöfe : P = 104 in der Minute, Q = 6 c.c.; die Kurve ist eine fast gerade Linie(2). S. Kurve N° 38.

Bald nach dem Durchströmen mit einer Mischung aus **1 Teile** des salzsauren Spermins und **10 T** der LOCKE'schen Flüssigkeit nahm die aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit auffallend zu, und zwar wurde sie 16 c.c. statt 6 c.c , auch die Amplitude vergrösserte sich sehr bis zur 3 mm. statt 1/3 mm., die beiden Ventrikel fingen an sich genügend zu kontrahiren, die Pulsfrequenz änderte sich nicht. S. Kurve N° 39*a*. Nach 8 Minuten wurde das Quantum geringer und innerhalb 7 Minuten sank bis 12 c.c., dann stellte sich aus mir unbekanntem Grunde Arrhythmie ein. S. Kurve N° 39*b*. Die Einführung von 7 mgr. Spermin durch die Kanüle beseitigte diese Arrhythmie (folglich wurde sie durch Spermin nicht hervorgerufen), vergrösserte aber die Amplitude nicht, wenn auch das Q etwas zunahm (14 c.c.); die Reservekraft des ausgeschnittenen Herzens war wohl schon erschöpft worden. Nach dem Durchströmen mit der normalen Flüssigkeit verringerte sich bald das Q und innerhalb 10 Minuten betrug es nur 4 c.c. ; der linke Ventrikel hörte fast auf sich zu kontrahiren, der rechte pulsiert wie früher gut. (S. Kurve N° 40.)

Das nachträgliche Durchströmen durch dasselbe Herz der **1 : 10 T** verdünnten Sperminlösung vergrösserte das Q um das doppelte bis zu 8 c.c., die Energie der Kontraktionen wurde nur unwesentlich verstärkt. Das Hinzufügen von 7 mgr. Spermin durch die Kanüle blieb erfolglos. Das Herz war schon zu erschöpft.

Versuch 2.

Auf das Herz eines chronisch mit Naphtalin vergifteten nachher getöteten Kaninchenbockes wurde mit einer **1 : 10 T** verdünnten Lösung eingewirkt; es stellte sich eine allmähliche Zunahme der Amplitude und des Quantums (16—24 c.c.) ein, die von der normalen Nährflüssigkeit wieder geringer wurden.

Versuch 3.

Um die Frage über die Dauer der Haltbarkeit im Bezug auf die physiologische Wirkung des Präparates zu entscheiden, benutzte ich eine vor 6—7 Jahren angefertigte

---

(1) Ich möchte hier bemerken, dass jede Ampulle etwa 1 1/2 c.c. einer 2 % salzaueren Sperminlösung enthält (in physiologischer NaCl-Lösung). Bei allen Versuchen wird die Berechnung auf das reine salzsaure Spermin gemacht; es bedeutet demnach 1 : 10 T eine Lösung eines Teiles des reinen salzsauren Spermins in 10 Teilen der Nährflüssigkeit.

(2) Der Registrierapparat registrierte hauptsächlich die Zahl der Kontraktionen des in diesem Falle fast gar nicht pulsierenden linken Ventrikels; deshalb war die Amplitude nicht grösser als 1/3 mm., trotz der befriedigender Pulsation des rechten Ventrikels.



und seit dem bei Zimmertemperatur aufgehobene Sperminlösung. Es stand nur 1 Ampulle zur Verfügung.

Die Konzentration **1 : 10 T** von diesem Spermin wurde auf ein Herz eines sterbenden alten Kaninchenbocks angewandt und dabei wurde eine kaum wahrnehmbare Verlängerung der Amplitude und eine Verlangsamung der Systole (d. h. eine Verlängerung der Zeit der Systole) konstatiert.

Es geht daraus hervor, dass eine vor 6—7 Jahren bereitete Sperminlösung jedenfalls für das ausgeschnittene Herz unschädlich ist.

Versuch 4.

Das Herz eines sehr jungen Kaninchens (Weibchen) pulsiert schwach und unregelmässig: die Nachwirkung einer Digitaleinlösung. Die angewandte Sperminlösung **1: 10 T.** Nur in der ersten Minute verbesserte sich die Herztätigkeit: die Wiederherstellung der P bis 116 statt 102, der Rhythmus hat sich reguliert, die Amplitude und das Quantum nahmen etwas zu (statt 7—10 c.c.); aber dann verschwand wieder alles, d. h. die Arrhythmie und die Abschwächung der Herzkontraktionen sowie die Abnahme des Q stellten sich wieder ein. Der Versuch dauerte 8 Minuten. Die normale Nährflüssigkeit besserte dagegen bedeutend die Herztätigkeit.

Um darüber ins Klare zu kommen ob die schlechte Herztätigkeit während des Durchströmens mit Spermin als Folge seines schädlichen Einflusses anzusehen sei, oder ob die Nachwirkung des Digitaleins dabei mitwirkte, durchströmte ich das Herz mit einer konzentrierteren Sperminlösung (**1 : 3300**) (Vers. 18). Die Amplitude wurde bald geringer, es trat eine starke Arrhythmie ein (s. Kurve N° 57) und eine auffallende Verlangsamung der Herzpulsation (in 4 Minuten sank sie von 112 auf 64). Nach der normalen Nährflüssigkeit verschwand die Arrhythmie vollständig, die Verlangsamung der P trat aber noch deutlicher hervor (52 in der Minute).

Es geht daraus hervor, dass in diesem Falle die Ursache der Verschlechterung der Herztätigkeit zweifellos das Spermin war; je grösser die Dosis, desto deutlicher tritt die Störung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens zu Tage.

Die anderen Versuche aber zeigten eine durchaus günstige Wirkung des Spermins auf die Herztätigkeit bei denselben technischen Bedingungen. Wie ist dieser Wiederspruch zu erklären? Weil alle Bedingungen bei den Versuchen dieselben waren (die Technik, die Tiere u. a.), so bleibt nur übrig den Unterschied der Geschlechter mit in Betracht zu ziehen. Die Verbesserung der Herztätigkeit wird beobachtet beim Herzen des Männchens, die Verschlimmerung bei dem des Weibchens. Dass es wahrscheinlich kein Zufall ist — dafür sprechen meine anderen Versuche,

Versuch 5.

Durch ein abgeschwächtes Herz eines Kaninchens (Männchen) wurde eine **1 : 6600** verdünnte Sperminlösung durchgeleitet. Bald trat eine sehr auffallende Vergrösserung der Amplitude und des Quantums ein : binnen 5 Minuten vergrösserte sich die Amplitude um 3 1/2 Mal (2—7 mm.), das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit vergrösserte sich noch mehr als um 3 1/2 Mal (12—44 c.c.); die Pulsation nahm zuerst ab von 108 auf 96, nachher aber erreichte sie 108 wieder. Nach dem Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit ändert sich mit einem Schlag das Bild ungünstig : Q wurde 13 1/2 c.c., die Amplitude 3 mm. und so dauerte es 12 Minuten; alsdann unterbrach ich den Versuch. Es ist interessant, dass die für Spermin charakteristischen günstigen Erscheinungen eine geraume Zeit nach der Wegnahme dieses Giftes noch andauerten. Diese Erscheinungen waren in der Nachperiode aber weniger ausgesprochen.

Folglich übt das Spermin auf das ausgeschnittene Herz nicht nur eine günstige Wirkung aus, sondern auch eine günstige Nachwirkung und das ist eine wichtige Eigenschaft. Ob diese Nachwirkung nun von den Resten derselben Substanz in dem Gewebe des Herzens abhängt, oder von Veränderungen im motorischen Apparat des Herzens, oder ob sie einfach das Resultat der verbesserten Speisung des ausgeschnittenen Herzens ist, ist sehr schwer mit Bestimmtheit zu beantworten. Jedenfalls besitzt die Tatsache des Vorhandenseins dieser Nachwirkung eine therapeutische Bedeutung.

Versuch 6.

Das Herz eines Kaninchens (Männchen), welches infolge der Vergiftung mit Digitoxin langsam (76), sehr schwach und unregelmässig pulsierte ($Q = 5\,{}^1/_2$ c.c.), wurde mit einer Sperminlösung **1 : 6600** durchströmt. Die Arrhythmie schwand; die Amplitude verstärkte sich; das Quantum stieg bis 10 c.c.; die P stieg bis 144 d. h. bis die Norm erreicht war. Nach der normalen Zirkulation verschwand alles : P = 60, die Herztätigkeit hört auf jedoch ohne Arrhythmie.

Folglich kann Spermin die Arrhythmie und andere Abnormitäten (Bradykardie), die nach Vergiftung des ausgeschnittenen Herzens mit einem Herzgift (Digitoxin) auftreten, vollständig beseitigen. Uebrigens dient dieser Versuch als Beweis für die günstige Wirkung des Spermins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens, weil derselbe vorzugsweise hier von der Wirkung betroffen wurde.

Versuch 7.

Ein analoges Resultat wurde von mir erzielt bei einem Herzen eines jungen Katers, welches infolge der Veronaleinwirkung (Nachwirkung) sehr unregelmässig und schwach pulsierte. Bei Einwirkung einer Sperminlösung **1 : 6600** trat sofort eine geringe Vergrösserung der Amplitude und eine deutliche Q-Vergrösserung ein, (20—35 c.c.) indem die Arrhythmie schwand. P wurde zuerst statt 104—92 nachher aber wieder 104. Der



Versuch dauerte 5 Minuten. Nach der normalen Zirkulation traten die vorigen Erscheinungen wieder ein (Arrhythmie, Abschwächung der Kontraktionen und eine Verminderung des Q); folglich muss das Verschwinden der letzteren dem Einflusse des Spermins zugeschrieben werden.

Versuch 8.

Spermin in einer Konzentration **1 : 6600** beseitigte eine starke Arrhythmie bei einem Kaninchenherzen (ein krankes Männchen), die das Infusum fol. Digitalis zu bessern nicht im Stande war (s. Kurve N° 42); ausserdem vergrösserte Spermin die Amplitude, obgleich Q fast das gleiche war. Der Versuch dauerte 9 Minuten. Die normale Zirkulation bewirkte wieder eine starke Arrhythmie (s. Kurve N° 43).

Das abermalige Durchströmen mit Spermin (**1 : 6600**) beseitigte wieder die Arrhythmie; die dabei aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit verringerte sich sogar (8 1/2—7 c.c.). Der Versuch dauerte 4 Minuten. Um den Einfluss des Blutes festzustellen, habe ich nachher noch 8 % desselben zu derselben Sperminlösung (1 : 6600) hinzugefügt — und das Herz fing an bald sich etwas besser und alsdann sogar ganz regelmässig zu kontrahieren. Leider konnte dieser Versuch nicht weiter fortgesetzt werden, weil die Nährflüssigkeit in den Kranzgefässen zu fliessen aufhörte, wohl infolge Bildung von Blutgerinnseln in den Gefässen. Das Herz stellte allmählich seine Tätigkeit ein. Dank aber der reinen LOCKE'schen Flüssigkeit und leichter Massage des Herzens entleerten sich seine Kranzgefässe allmählich von Blut, sie wurden blasser und dementsprechend fing das Herz allmählich sich besser und besser zu kontrahieren an.

Dieser Versuch zeigt, dass ein ausgeschnittenes Herz auch nach der Bildung von Blutgerinnsel in seinen Kranzgefässen, noch arbeitsfähig ist, wofern nur diese Gerinnsel mittelst einer blutlosen alkalischen Flüssigkeit entfernt werden.

Es war der erste Versuch, bei welchem ich eine Verengung der Kranzgefässe während des Durchfliessens von Spermin beobachtet habe. Ich konnte auch dabei die günstige Wirkung des Spermins auf die Herztätigkeit sehen. Es ist danach wahrscheinlich, dass die Verbesserung der Herztätigkeit nach Spermin nicht nur allein von der Erweiterung der Kranzgefässe, sondern auch vom Spermin selbst, d. h. von seiner specifischen Eigenschaft den motorischen Apparat des Herzens zu tonisieren, abhängt. Der Zusatz von Blut schwächt nicht nur den Einfluss des Spermins auf das Herz nicht ab, sondern verstärkt ihn sogar. Die bis jetzt geschilderten Versuche zeigen, dass Spermin die Arrhythmie beseitigen kann und überhaupt die abnorme Tätigkeit des Herzens, die durch verschiedene Ursachen hervorgerufen ist, zu bessern im stande ist.

Versuch 9.

Das Herz eines Kaninchens von unbeachtetem Geschlecht, welches an chronischer Naphtalinvergiftung zu Grunde gegangen ist, hat 2 1/2 Stunden auf Eis gelegen.



Nachdem dieses ausgeschnittene Herz mit starker Chlorbaryumlösung vergiftet worden war und das Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit seine Tätigkeit nicht gebessert hatte, liess ich durch dasselbe eine Sperminlösung **1 : 6600** absichtlich unter einem grösseren Drucke (vergrössert auf 15 mm. Hg) durchfliessen. P änderte sich dabei nicht; Q wurde bald grösser (statt 15—21 c.c.); die Kontraktionen haben sich nicht gebessert und nach einer Minute trat ein zeitweiliger Stillstand ein, der nach einer halben Minute in eine langsame und schwache Pulsation überging (52—78). Nach der normalen Zirkulation (1) stellte sich die Pulsation bis zur Norm wieder her, und zwar 148 in der Minute. Das nachherige Durchströmen einer konzentrierteren Lösung **1 : 2500** hat nicht genützt; die Lähmung des Herzens trat aber nicht ein (Vers. 19).

An diesem Versuche ist von Interesse die starke Verschlechterung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens, trotz des vermehrten Quantums der in seinen Kranzgefässen fliessenden Flüssigkeit. Vielleicht war dies ein Weibchenherz, welches wohl auf die vasodilatatorische Wirkung des Spermins, aber nicht auf die spezifische, den motorischen Apparat tonisierende, reagierte.

Versuch 10.

Eine Lösung **1 : 5000** durchströmte das Herz eines alten Katers. Es zeigte sich dabei eine Vergrösserung der Amplitude um das Dreifache (2 1/2—7 1/2 mm.), d. h. das ermüdete Herz kontrahierte sich infolge der Spermineinwirkung stärker als das frische bald nach dem Hineinbringen in den Durchströmungsapparat; das Q vergrösserte sich (17—33 c.c.); die Pulsation verlangsamte sich zuerst von 122 bis 100, nachher aber erreichte sie 116 in der Minute (s. Kurve N° 48). Nach dem Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit sank Q sehr und ging bis 13 c.c. herunter; die Amplitude nahm allmählich ab bis zur Grösse, die sie vor dem Versuche hatte. (S. Kurve N° 49.) Die tonisierende Wirkung des Spermins trat in diesem Versuche sehr deutlich zu Tage.

Nicht weniger deutlich ist die tonisierende und regulierende Wirkung des Spermins beim ausgeschnittenen Herzen eines alten fetten Katers hervorgetreten. Die Arrhythmie in diesem Falle war die Folge der Nachwirkung des Veronals.

Versuch 11 (S. Kurve N° 50).

Nach einer Lösung von Spermin **1 : 5000** verschwand alsbald die Arrhythmie, die Amplitude ist 3 Mal länger geworden, das Q 2 Mal grösser (20—40 c c.), P langsamer (160—124). (S. Kurve N° 51.) Nach der normalen Zirkulation trat wieder eine starke Arrhythmie, eine kleine Amplitude, eine Verringerung des Q bis 27 c.c. und eine Beschleunigung der P bis 180 (siehe Kurve N° 52) ein.

(1) Als normale Zirkulation bezeichne ich ein Durchströmen der normalen Nährflüssigkeit ohne Zusatz von irgend einem fremden Körper durch die Kranzgefässe des ausgeschnittenen Herzens.



Versuch 12.

Nach dem Durchströmen eines Kaninchenherzens (Geschlecht nicht vorgemerkt) mit einer Lösung **1 : 5000** trat eine Vergrösserung der Amplitude der Herzkontraktionen und des Quantums ein.

Aus den eben geschilderten Versuchen geht hervor, dass Spermin in einer Konzentration 1 : 10 T.—1,5 T. zweifellos das ausgeschnittene Herz zu tonisieren und zu regulieren vermag. Fast dieselbe Wirkung auf das ausgeschnittene Herz übt Spermin auch in viel stärkeren Konzentrationen [1 : 3300(1)] aus, was auch aus den nachfolgenden Versuchen ersichtlich ist.

Versuch 13.

Eine Sperminlösung **1 : 3300** durchströmte ein vollständig gesundes Kaninchenherz (Männchen), welches bis dahin sehr schwach unregelmässig und oft (P = 172) pulsiert (siehe Kurve No 53). Es trat rasch Regulierung des Rhythmus und eine starke Zunahme der Amplitude sowie auch des Q auf; P ist fast bis zur Norm zurückgekehrt (s. Kurve No 54). Nachdem aber pulsierte das Herz auch noch gut beim Durchströmen mit der reinen Normalflüssigkeit : die Amplitude nahm sogar noch etwas zu (günstige Nachwirkung). Siehe Kurve No 55.

Versuch 14.

Eine Lösung **1 : 3300** durchströmte ein sehr abgeschwächtes Kaninchenherz (Männchen) mit demselben Erfolg : die Rhythmusregulierung und eine Verstärkung der Kontraktionen.

Versuch 15.

Ein Kaninchenherz (Geschlecht nicht vorgemerkt), welches nach Veronaleinwirkung stehen blieb, fing nach einer Sperminlösung **1 : 3300** an wieder zu pulsieren.

Versuch 16.

Eine Sperminlösung **1 : 3300** konnte nicht die Tätigkeit eines Kaninchenherzens (Männchens) wieder herstellen, welches durch Chinin zum Stillstand gebracht ist. Es hat wohl eine starke Veränderung des Herzmuskels stattgefunden.

Versuch 17.

Die Wirkung einer Lösung **1 : 3300** auf ein Kaninchenherz (Weibchen) äusserte sich in einer geringen Verlangsamung der P (180—156), bei gleichbleibendem Q, in einer allmählichen Abschwächung der Kontraktionen; nach der normalen Nährflüssigkeit etwas besser.

Versuch 20.

Zum Versuch diente das Herz eines gefallenen Kaninchens, nachdem es durch Digitoxin zum Stillstand gebracht worden war; nach dem wiederholten Einführen von 0,02 Spermin durch die Kanüle traten vereinzelte Kontraktionen auf; es ist aber nicht gelungen eine rhythmische Tätigkeit hervorzurufen. Ebenso resultatlos war das Durchströmen dieses Herzens mit einer Sperminlösung **1 : 1200**.

---

(1) D. h. eine Mischung von 1 $^1/_2$ c.c. oder 1 Ampulle mit 100 c.c. der normalen Nährflüssigkeit.



Als Ergebnisse aus den Versuchen mit Spermin möchte ich die folgenden hinstellen, wobei ich ausdrücklich hervorhebe, dass ich mit der grössten Skepsis an diese Versuche herangetreten bin.

1) Möglich ist es, dass Spermin *günstig* auf das ausgeschnittene Herz nur der *Männchen* wirkt, und zwar auf das der männlichen Kaninchen und der Kater annäherend in gleichem Maasse.

2) Spermin *erweitert zweifellos die Kranzgefässe* und zwar so stark, wie keine der von mir untersuchten Substanzen es tut.

3 Spermin ruft ferner eine solche *auffallende Verstärkung der Tätigkeit* des ausgeschnittenen frischen wie abgeschwächten Herzens hervor, wie sie nach den anderen Substanzen nur selten zu beobachten ist.

4) Spermin beseitigt ähnlich wie manchmal Kampfer (GOTTLIEB) die Arrhythmie der Herztätigkeit verschiedener Herkunft; es *reguliert* den abnormen Rhythmus.

5) Auf die ausgeschnittenen Herzen der Männchen wirkt Spermin sogar in sehr starken Konzentrationen unschädlich, für *die der Weibchen* sind schon schwache Lösungen *schädlich* (wenn es kein Zufall war).

6) An den ausgeschnittenen Herzen der Weibchen werden direkt der charakteristischen Wirkung des Spermins entgegen gesetzte Erscheinungen beobachtet: *Arrhythmie, Abschwächung der Kontraktionen und Fehlen der starken Erweiterung der Kranzgefässe des Herzens.*

7) Die günstige Wirkung des Spermins hängt wahrscheinlich von der *direkten Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens* ab, wenn auch die Erweiterung der Koronargefässe nicht ohne Bedeutung ist.

8) *Die ausserordentliche, immer tonisierende und stark gefässerweiternde Wirkung des Spermin bei sonstiger Unschädlichkeit kann vielleicht eine praktische Bedeutung bei Herzkrankheiten gewinnen.* Die weitere wissenschaftliche Bearbeitung dieser Frage ist sehr erwünscht, kann aber nur unter Zuhilfenahme von reichem klinischem Material ausgeführt werden.

XIV. — ESSENTIA SPERMINI [POEHL (1)].

Das Herz der Warmblüter.

Versuch 1.

Auf das Herz eines mit Arsenik vergifteten Kaninchens (Männchen) übte die Lösung **1 : 30 T** fast gar keinen Einfluss aus.

(1) Diese Essenz enthält nach Angabe der Fabrik 4 % der salzsaueren Sperminlösung unter Zusatz von Glyzerin und « verschiedenen aromatischen Substanzen ». In den unten angegebenen Konzentrationen der Essenz ist die Berechnung auf das reine salzsaure Spermin gemacht.



Versuch 2.

Das wiederholte Durchströmen einer **1 : 25 T** verdünnten Lösung durch ein völlig frisches Kaninchenherz blieb auch resultatlos.

Versuch 3.

Die Lösung **1 : 20 T** erwirkte bei einem schwach und unregelmässig pulsierenden Herzen eines alten Katers nur eine starke Vergrösserung des Q (17—61 c.c).

Versuch 4.

Das fette, schwach und unregelmässig pulsierende Herz eines Katers fing nach dem Durchströmen mit einer Lösung **1 : 20 T** an sichtlich regelmässiger und stärker zu arbeiten. Ebenfalls resultatlos waren auch meine übrigen 4 Versuche mit konzentrierteren Lösungen der Essentia Spermini; nur **1 : 600** rief einen Stillstand eines sehr abgeschwächten Kaninchenherzens hervor. (Versuch 8.)

Man kann das Resultat dieser Versuche nur dadurch erklären, dass die charakteristischen Eigenschaften des Spermin in der Essenz verloren gehen; vielleicht bewirken dies auf irgend eine Weise die Zutaten.

XV. — DIE HEILSERA.

Das Herz der Warmblüter.

a) ein völlig frisches *Serum antidiphthericum* BEHRING's (0,5 c.c. 400-fach = 200 I. E.).

Versuch 1.

Das Serum 1/32 c.c. d. h. 12 1/2 I. E. wurden in 100 c.c. der LOCKE'schen Nährflüssigkeit gelöst. Mit dieser Lösung wurde ein etwas ermüdetes Kaninchenherz durchströmt (1). Zuerst ist eine geringe Verlangsamung der P (118—110) und eine Verminderung des Quantums der ausfliessenden Flüssigkeit eingetreten (15—12 c.c.), nachher wieder der status quo; die Amplitude wurde nicht kürzer, eher nahm sie zu, trotz der 15 Minuten langen Wirkung des Serums, wie aus der Kurve N° 59 ersichtlich ist.

Versuch 2.

Durch ein Katerherz wurde eine Mischung von 1/16 c.c. (25 I. E.) : 100 durchgelassen; dabei ist nur die Amplitude kürzer geworden, statt 6 mm.—4 1/2 mm. Nach dem Durchströmen binnen 10 Minuten mit der normalen Nährflüssigkeit hat sich die Amplitude noch auf 1 1/2 mm. verkürzt (vielleicht ist es die Nachwirkung gewesen).

Versuch 3.

Ein schwach pulsierendes schwach mit Naphtalin vergiftetes Kaninchenherz wurde mit einer Mischung 1/8 c.c. (50 I. E.) : 100 durchströmt. Eine geringe P Beschleunigung (148—166) und eine um die Hälfte verminderte Amplitude war die Folge.

(1) Der Bequemlichkeit halber rechne ich auf I. E. um.



Versuch 4.

Ein sehr abgeschwächtes Kaninchenherz wird mit einer Mischung 1/2 c.c. (200 I. E.) : 100 durchströmt. Bald ist eine beträchtliche Verlangsamung der P (120—96), nachher eine Wiederherstellung der P bis 112 und eine abermalige Verlangsamung der P bis 72 eingetreten; gleichzeitig wurde eine Abschwächung der Kontraktionen, nachher eine Arrhythmie und schliesslich eine starke Abschwächung beobachtet, die aber binnen 15 Minuten nicht mal zum Stillstand des Herzens führte. Q änderte sich fast nicht, nur wurde es unwesentlich kleiner, wohl infolge der Abschwächung der Herzkontraktionen.

Diese Versuche sind sehr wichtig für die Entscheidung *der Frage über die Schädlichkeit des antidiphtherischen Heilserums für das Herz.* Dass es schädlich wirken kann ergeben meine Versuche sicher und zwar tritt diese Schädigung bei solchen Dosen ein, wie sie in ärztlicher Praxis allerdings verordnet werden. Um das zu beweisen, möchte ich beispielsweise eine ungefähre Berechnung anführen. Wenn man das Diphtherieheilserum nicht subkutan den Kranken injizierte, sondern gleich intravenös, so würde sich entsprechend meinem zweiten Versuche eine geringe Abschwächung der Herzkontraktionen einstellen, wenn der Organismus 1250 I. E. etwa erhalten hätte d. h. 2 $^1/_2$ Dosen des BEHRING'schen Diphtherieheilserums (1 Heildosis = 500 I. E.). Weil aber das Serum meist subkutan eingeführt wird, so müsste dieses Quantum noch entsprechend vergrössert werden. Kurz, wenn grosse Dosen, wie sie in Praxi aber angewandt werden, dem Kranken injiziert werden, dürften sie eine geringe Abschwächung der Tätigkeit des Herzens hervorrufen, die als Folge der direkten Wirkung des BEHRING'schen Diphtherieheilserums angesehen werden könnte. Weil bei den an Diphtherie erkrankten Menschen des Herz von der Krankheit selbst geschwächt wird, habe ich absichtlich meine Versuche an abgeschwächten Herzen angestellt. Ich möchte aber weiter im Gegensatz zu einigen praktischen Aerzten behaupten, dass sogar *recht grosse Dosen des Diphtherieheilserums wohl kaum eine schnelle Lähmung des Herzens herbeiführen dürften infolge der direkten Wirkung des Serums;* von indirekter Wirkung des Serums sehe ich hier natürlich ab.

Ausserdem wollte ich auch die Bedeutung der Frische des Präparats mir klarmachen. Es ist mir nicht gelungen mir ein altes BEHRING'sches Serum zu verschaffen; ich musste daher ein *österreichisches Serum* verwenden (*Staatliches Institut, Wien*). Es befand sich in einem kleinen mit gutem Gummistöpsel versehenem Fläschchen, opaleszierte, war trübe, enthielt aber weder Flocken noch Bodensatz. Dieses von Professor KRETZ uns zur Verfügung gestellte, aus dem Handel gezogene Serum enthielt 500 I. E. in 1 c.c.; es wurde am 1 Mai 1898 zubereitet, d. h. es war 5 $^1/_2$ Jahr alt.

Der Versuch wurde im Oktober 1903 angestellt. Die ganze Zeit wurde das Serum bei Zimmertemperatur aufgehoben.

Versuch 5.

Es wurde der Versuch an einem Herzen eines jungen Kaninchens angestellt; die Pulsation war 138 in der Minute. S. Protokoll B, 5. Nach dem Durchströmen einer Mischung aus dem alten österreichischen Serum und der Nährflüssigkeit im Verhältnis 1/4 c.c. (d. h. 125 I. E.) zu 100 stellte sich bald eine allmähliche Abschwächung der Herzkontraktionen und eine Verlangsamung der Pulsation ein, welche nach 8 Minuten bis 110 heruntersticg Die normale Zirkulation begann jetzt; sie vermochte die Herztätigkeit allmählich anzuregen und nach 5 Minuten war P 132 und stärker als vorher.

Nach dem zweiten Durchströmen mit demselben Serum (1/2 c.c., oder 250 I. E. 100) ist während 7 Minuten eine Verlangsamung der P bis 92 und ein beträchtliche Abnahme der Amplitude eingetreten; die normale Nährflüssigkeit bewirkte eine Beschleunigung der P bis 144 in der Minute.

Das nochmalige Durchfliessen desselben Serums, 1 c.c : 100 (d. h. 500 I. E.), rief wieder eine Abschwächung der Kontraktionen und eine Verlangsamung der P bis 96 (nach 7 Min.) hervor. Um die Frage über die Ursache der P-Verlangsamung nach dem Serum zu entscheiden, führte ich durch die Kanüle in das Herz 3 milligr. salzsauren Atropins ein; die Folge war nicht nur keine Beschleunigung der P, sondern eine starke Verlangsamung derselben (bis 40); die normale Zirkulation dagegen rief eine Beschleunigung der P bis 128 hervor. Es ist merkwürdig, dass sogar eine solche konzentrierte Lösung wie 500 I. E. : 100 das Herz nicht zum Stillstand brachte; in solchem Grade ist das Serum unschädlich. Der Zusatz von Atropin zeigte sehr deutlich, dass die Verlangsamung der P in diesem Falle nicht von der Erregung der Vagusendigungen, sondern von der direkten Wirkung des Serums auf den motorischen Apparat des Herzens abhängt.

In allen angeführten Versuchen ging mit der Abschwächung der Herztätigkeit eine Verminderung des Quantums der aus den Koronarvenen ausfliessenden Flüssigkeit einher. Diese Verminderung war aber so minimal, dass man sie ohne grosses Bedenken durch die Abschwächung der Kontraktion des Herzmuskels erklären kann.

Ich habe folglich mittelst meiner Versuche keinen grossen Unterschied in der Wirkung zwischen frischem deutschen und altem österreichischen Diphtherieheilserum ermitteln können; der in den Versuchen beobachtete Unterschied ist wohl durch die verschieden grossen Dosen des Serums zu erklären.

Die hier beschriebenen Versuche sprechen für die relative Unschädlichkeit der therapeutischen Dosen des Diphtherieheilserums; es sind freilich weitere Versuche notwendig um die Frage endgültig zu entscheiden. Es ist z. B. sehr wichtig, die Wirkung der antiseptischen Zusätze zu den Heilsera zu ermitteln : es ist sehr möglich, dass die von mir beobachtete Verschlimmerung der Herztätigkeit nicht dem



BEHRING'schen Serum, sondern der ihr zugesetzten 0,5 °/₀ Karbolsäure zuzuschreiben ist. Bei der Behandlung der Kranken können diese Zusätze sich auch geltend machen; vielleicht kann man damit die manchmal nach der Einspritzung auftretenden Nebenerscheinungen erklären. *Das Diphtherieheilserum in therapeutischen Dosen ist an und für sich wahrscheinlich nicht von direktem Schaden für das Herz.*

b) Serum antistreptococcicum (Serum- und Impf-Institut Bern).

Versuch 6.

Ein ganz frisches Kaninchenherz wurde durchströmt mit einer Mischung von 1 c.c. des Serums und 49 c.c. der Nährflüssigkeit. Eine kleine P-Verlangsamung (120—108) und ein geringe Verstärkung der Kontraktionen ist eingetreten. Nach 6 Minuten wurde es wieder, ohne das inzwischen das Herz mit der Nährflüssigkeit gespeist wurde, mit 2 c.c. : 48 durchströmt, was aber keinen Einfluss ausübte. Nach 4 Minuten wiederum eine Mischung 3 c.c. : 47 auch ohne Erfolg. Nachher wurde es während 10 Minuten mit der normalen Flüssigkeit gespeist.

Nachher wurde eine Mischung aus 4 c.c. des Serums mit 46 c.c. der Nährflüssigkeit eingeführt und es erfolgte eine Verlangsamung der P bis 70 (14 Minuten) wobei die Amplitude unverändert blieb und die aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit geringer wurde. Die normale Nährflüssigkeit stellte die P wieder her; der Rhythmus wurde die ganze Zeit nicht gestört.

Nach diesem Versuche ist das *Antistreptokokkenserum in therapeutischen Dosen wahrscheinlich für das Herz unschädlich*, weil die stärksten Konzentrationen desselben bei direkter Wirkung auf das Herz, seine Tätigkeit nicht verschlechtert haben.

c) Serum antitetanicum (Serum- und Impf-Institut, Bern).

Versuch 7.

Die Wirkung der Mischung aus 1 c.c. des Serums mit 49 c.c. der Nährflüssigkeit auf ein Kaninchenherz äusserte sich in einer nach 4 Minuten auftretenden starken Verlangsamung der P von 116 auf 54 mit nachträglicher Arrhythmie; die normale Zirkulation stellte die Herztätigkeit wieder her.

Wieder wurde das Herz mit einer Mischung aus 3 c.c. Serum und 47 c.c. Nährflüssigkeit durchströmt. Nach 5 Minuten trat eine Verlangsamung der P von 108 auf 86 ein, nachher eine halbe Minute dauernder Stillstand und eine Wiederherstellung einer sehr langsamen Pulsation (26—30); die normale Nährflüssigkeit erwirkte eine P = 48—40.

Nochmals dasselbe Serum in einer Konzentration 6 c.c. : 44. Die Herztätigkeit änderte sich fast nicht (P = 34, Q etwas geringer).

Das Einführen von Atropin in die Kanüle hatte keine Beschleunigung der Pulsation zur Folge.

Offenbar wirkt das antitetanische Serum nur auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens und zwar wenig giftig, aber stärker, als die vorigen Sera.

d) Extractum antityphicum Jez (Institut Bactério-thérapique et vaccinal, Suisse, Bern).

Versuch 8.

Durch ein abgeschwächtes Kaninchenherz wurde eine Mischung aus 10 c.c. des Extrakts und 40 c.c. der Nährflüssigkeit hindurchgeleitet. Eine Abschwächung der Herzkontraktionen, eine Erweiterung der Vorhöfe und nach 4 Minuten ein Stillstand war die Folge (1); die normale Zirkulation stellte nur eine schwache und langsame nach Atropin nicht beschleunigte Pulsation ein.

Die sehr wenigen Versuche gestatten nicht ein definitives Urteil zu fällen; nur wäre erlaubt zu sagen, dass man mit *den drei letzten Heilsera etwas dreister sein könnte,* ohne dass dadurch das Herz gefährdet wird.

XVI. — YOHIMBINUM HYDROCHLORICUM.

A) *Das Froschherz.*

a) Yohimbinum hydrochloricum (RIEDEL).

Versuch 1.

Die **1 : 100 T.** verdünnte Lösung bewirkte anfänglich eine etwas stärkere Systole des Herzventrikels, weshalb ein Steigen der Quantität eintrat (statt 4—5 c.c.), darnach verlangsamten sich allmählich die P und fiel Q; es wurde Arrhythmie beobachtet; nach 3—7 Pulsschlägen entstand eine lange Pause; 9 Minuten nach Beginn des Versuchs war P = 20 (statt 38) und Q = 3,5 c.c. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit wurden sowohl P als auch Q schon nach 3 Minuten wieder hergestellt.

b) Yohimbinum hydrochl. synthet. (RIEDEL).

Versuch 2.

Lösung von **1 : 500 T.** zeigt im Laufe von 9 Min. keine Veränderung; unmittelbar darauf wurde eine Lösung von **1 : 250 T.** durchgelassen und eine kleine Verstärkung der Systole bemerkt. Nach 10 Min. wurde nochmals eine Lösung von **1 : 250 T.** durchgelassen und ein Fallen von Q bemerkt. Zuletzt nach Anwendung einer Lösung von **1 : 20 T.** war nach 6 Min. P 20 (statt 42) und Q = 2,5 c.c. (statt 4,2) und die Herzvorhöfe erweitert. Normalflüssigkeit stellte die Tätigkeit des Herzens nicht wieder her (wohl infolge der allzulangen Dauer des Versuchs).

---

(1) Ich messe diesem Versuche keine endgiltige Bedeutung bei, weil das Extrakt nicht frisch war und Pilze enthielt, die die oben beobachteten Erscheinungen bedingen könnten.



Versuch 3.

Lösung **1 : 50 T.** Nach Verlauf von 7 Min. waren P = 20 (statt 45) und Q = 2,7 c.c. (statt 4,5 c.c.) und die Herzkontraktionen unregelmässig. Nach Anwendung von Atropin stellte sich eine noch grössere Verlangsamung, nicht aber eine Erholung der Herzkontraktionen ein. Eine ebensolche Verlangsamung der P und Sinken von Q wurde beobachtet bei Anwendung von Yohimbinum hydrochl. synth. in einer Lösung von **1 : 50 T.** auf ein Herz, welches wie in Versuch 1 durch Normal-Yohimbin geschwächt war.

c) Yohimbinum hydrochl. (SPIEGEL).

Versuch 4.

Eine Lösung von **1 : 50 T.** zeigte fast keine Wirkung (5 Min.) dagegen wurde bei einer Lösung von **1 : 25 T.** eine Verlangsamung der P von 28 auf 13 und Sinken von Q von 4 auf 2,5 c.c. und eine Unregelmässigkeit der Herzkontraktionen beobachtet. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit erholte sich die Herztätigkeit schnell wieder.

Auf wiederholtes Durchströmen einer Yohimbin-Lösung von **1 : 50 T.** zeigte sich wieder eine Verlangsamung der P und Sinken von Q und eine Arrhythmie des Herzens.

Versuch 5.

Bei Anwendung einer Lösung von **1 : 100 T.** auf ein (durch Heroin) geschwächtes Herz trat eine Verlangsamung der P von 34 auf 26 und Sinken des Q von 8 auf 2,4 c.c. ein, dann eine Arrhythmie und Peristaltik der Herzventrikel; der Versuch währte 10 Min.

Versuch 6.

Eine Yohimbin-Lösung von **1 : 50 T.** wurde bei einem geschwächten Herzen angewandt, bei welchem P 43, Q = 5 c.c. war. Nach Verlangsamung der P und Sinken des Q trat nach 6 Minuten ein Erlöschen der Herztätigkeit ein.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass alle 3 Präparate des Yohimbin auf ein herausgeschnittenes Froschherz fast gleichartig wirken. Nur in einem Fall (Vers. 1), beobachtete ich anfänglich eine geringe (vielleicht zufällige) Verbesserung der Herztätigkeit, für gewöhnlich dagegen trat *eine Verschlechterung ein, welche sich im Sinken des Q und der Verlangsamung der P äusserte.* Letzteres hängt nicht von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates beim ausgeschnittenen Froschherz, wie aus der Hinzufügung von Atropin zu sehen ist, ab, sondern *von der Lähmung des motorischen Apparates.*

B) *Das Herz der Warmblüter.*

a) Yohimbinum hydrochl. (RIEDEL).

Versuch 1.

Der Versuch wird an einem frisch ausgeschnittenen Herzen eines männlichen Kaninchens angestellt. Bei einer Lösung von **1 : 4 M.** tritt sogleich eine Verkleinerung der Amplitude um das 4 fache ein (8—2 mm.) siehe Kurve No 62, und Q fällt von 28 auf

17 c.c.; P dagegen bleibt unverändert; die schädliche Wirkung des Yohimbin äussert sich zum Teil auch noch nach Einstellen des Versuches (siehe Kurve N° 63). Aus diesem Versuch geht hervor, dass selbst eine minimale Konzentration von Yohimbin eine starke Abschwächung der Herztätigkeit beim ausgeschnittenen Herzen zur Folge hat.

Versuch 2.

Verwandt wurde zum Versuch das erkrankte Herz eines männlichen Kaninchens, welches noch prächtig pulsierte: P = 156, Q = 33 c.c. und die Amplitude 11 mm. (siehe Kurve N° 64).

Eine Yohimbin-Lösung von **1 : 3 M.** bewirkte sogleich eine Verkleinerung der Amplitude um 4 mm.; Q war nach 6 Min. 22 c.c., P dagegen — 144 (siehe Kurve N° 65). Bei Durchströmen des Herzens mit Normalflüssigkeit verlangsamten sich die P noch etwas (132) und die Amplitude wurde noch kleiner und blieb auch nach 10 Min. langem Durchströmen auf 5 mm. stehen; also eine lange anhaltende Wirkung (s. Kurve N° 66).

Versuch 3.

Zum Versuch diente das Herz eines jungen Kaninchens. Die Lösung von **1 : 1 6/10 M.** bewirkte eine Verkleinerung der Amplitude auf 1/3 und eine Verlangsamung der P (136—120).

Versuch 4.

Es wurde in diesem Versuch das Herz eines gefallenen Kaninchens verwandt, welches aber noch genügend pulsierte. Bei einer Lösung von **1 : 1 M.** hörte nach 2 Min. das Herz auf zu funktionieren; nach normaler Zirkulation erholte sich die Herztätigkeit wieder, war jedoch etwas schwächer, die P dagegen blieben wie früher unverändert d. i. 133 in der Min.

Hieraus sieht man, dass die schädliche Wirkung des Yohimbin an einem schwachen Herzen noch stärker zu Tage tritt.

Versuch 6.

Versuch am Herzen eines Kaninchens. Eine Lösung von **1 : 400 T.** ergab eine Verkleinerung der Amplitude um das 5 fache (5—1mm.), Q sank von 29—14 c.c. (Siehe Kurve N° 67.)

Versuche 5, 7 und 8.

Diese Versuche ergaben eine Verkleinerung der Amplitude, welche nach Gebrauch von stärkeren Yohimbin-Lösungen mit Nährflüssigkeit eintrat.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Wirkung des Yohimbinum hydrochl. (Riedel) hauptsächlich in einer *regelmässigen und sehr starken Abschwächung des motorischen Apparates am ausgeschnittenen Herzen besteht, begleitet von einer unbedeutenden Verlangsamung der Pulsation und Sinken der Quantität, wobei aber die Regelmässigkeit des Rhythmus erhalten bleibt.*



b) Yohimbinum hydrochl. synthet. (RIEDEL).

Versuch 9.

Diesen Versuch stellte ich am Herzen einer Katze an, welches ich mit einer Mischung von 2 Teilen LOCKE'scher Flüssigkeit und 1 Teil defibrinierten Blutes des Versuchstieres ernährte. In dieser Mischung löste ich, ehe ich sie durch das Herz strömen liess, Yohimbin auf, um die Frage zu entscheiden, ob nicht das Blut die schädliche Wirkung des Yohimbins auf das Herz aufhebt.

Bei Anwendung einer Yohimbin-Lösung von **1 : 100 T.** Blutmischung hörte der linke Herzventrikel sogleich zu funktionieren auf, P verlangsamte sich von 132 auf 116 und dann erfolgte plötzlich ein Stillstand der Herztätigkeit (4 Min. nach Beginn des Versuchs). Nach Anwendung von normaler Nährblutmischung erlangte das Herz sogleich fast seine volle Funktion wieder.

Ein nochmaliges Durchströmen einer gleich starken Yohimbin-Lösung ergab dieselben Resultate, nämlich : Stillstand der Herzfunktion nach 4 Min., jedoch schon nach einer Min. stellte sich die Pulsation selbständig wieder ein, wenn auch etwas schwächer und langsamer (82—72 in der Min.). Die Ernährung des Herzens mit Normal-Blutmischung im Lauf von 30 Min. konnte eine genügende Tätigkeit desselben nicht wieder herstellen.

Augenscheinlich hindert das Blut das Yohimbin nicht, seine charakteristische, die Herztätigkeit abschwächende Wirkung auf das isolierte Herz der Warmblüter auszuüben.

Das synthetisch erhaltene Yohimbin wirkt bedeutend weniger schädlich als das natürliche.

Um diese Frage zu entscheiden, liess ich eine Lösung von Yohimbinum hydrochloricum synth. (RIEDEL) von **1 : 4 M.** durch dasselbe Herz strömen, welches vorher bei Durchströmung einer Lösung Yohimbinum hydrochl. (RIEDEL) mit einer Verkleinerung der Amplitude um das 4 fache reagiert hatte. Das Resultat war eine Verlangsamung der P auf 84 statt 100 und ein Sinken von Q auf 15 c.c. (statt 16 c.c.), die Amplitude dagegen blieb unverändert dieselbe (Versuch 10).

c) Yohimbinum hydrochl. (SPIEGEL).

Dies Präparat zeigte auch keine besonders schädliche Wirkung. Eine Lösung von **1 : 3 1/2 M.** bewirkte keine Veränderung der Herztätigkeit an einem Herzen, welches vorher durch eine Lösung von Yohimb. hydrochl. (RIEDEL) **1 : 4 M.** um das 4 fache geschwächt war (Versuch 11).

Eine stärkere Konzentration von Yohimbin « SPIEGEL » (**1 : 1 M.** Versuch 12) verkleinerte die Amplitude des Herzens eines Kaninchens auf 2 mm (9—7 mm), während Q von 8 c.c. auf 6 c.c. sank. Nach normaler Zirkulation wurde die Amplitude wieder hergestellt. Eine Lösung von **1 : 1/2 M.** ergab fast keine Veränderung der Amplitude (Versuch 13).

Diese Versuche zeigen, dass die *Präparate b) und c) weniger schädlich wirken als a),* weshalb sie in der Praxis bevorzugt werden müssen (natürlich

in dem Fall, wenn sie überhaupt eine spezifische Wirkung auf die Sexualsphäre haben).

Mit der Anwendung von Yohimbin muss man überhaupt vorsichtig sein, worauf ich besonders aufmerksam mache, weil in letzter Zeit sich die Meinung verbreitet hat, als ob Yohimbin ein durchaus harmloses Mittel wäre. Wenn auch der Experimentator und der prakt. Arzt einander fern stehen, so soll doch der Praktiker die Warnungen und Bedenken des Theoretikers nicht unbeachtet lassen. Ich meine, es ist doch mehr als gewagt, von vornherein zu behaupten, dass das Yohimbin unschädlich sei. Natürlich bin ich weit davon entfernt zu behaupten, dass das Herz eines Impotenten, nach Zuführung einer Tablette von Yohimbin, auf dieses Präparat ebenso reagiert, als das ausgeschnittene Herz einer Katze im Durchströmungsapparat. Durchaus nicht,— aber ich behaupte entschieden, dass Yohimbin auf das Herz auch des Menschen bei länger dauernder Anwendung und gesteigerter Dose schädlich einwirken kann. Wie schädlich es wirkt, und worin sich diese Schädlichkeit beim Menschen ausdrückt, ist bis jetzt leider noch nicht festgestellt, obgleich es allein in Russland schon bei Tausenden von Menschen angewandt wurde. Richtiger wäre es, wie dies ja auch Prof. Kobert auf der Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte gefordert hat, neue Präparate und Mittel beim Menschen nicht eher anzuwenden, als bis sie durch berufene Theoretiker und Praktiker vorgeprüft und gründlich erforscht sind; dieses muss ich bei der Verordnung von Yohimbin besonders betonen, da dieses nicht als Arzneimittel betrachtet, sondern oft als Genussmittel angewandt wird Aus solcher Anwendung des Yohimbins entsteht eine zweite Gefahr, nämlich : solche Mittel werden oft gemissbraucht und noch dazu von alten Leuten, welche vorher schon durch den Missbrauch verschiedener anderer Genussmittel eine Schwächung, ja sogar oft eine tiefgreifende Veränderung des Herzmuskels davon getragen haben. Ich berühre hier die Frage, ob Yohimbin bei Impotenz etwas nützt, nicht. Missbrauch damit wird auf jeden Fall getrieben und weiter getrieben werden. Wenn einem Kranken Yohimbin nicht hilft, so wird er, weil er an die starke Wirkung desselben glaubt, 2 mal, 3 mal, ja 10 mal so grosse Dosen einnehmen, als ihm vom Arzt verordnet war. Derjenige, bei welchem das Yohimbin aber schon beim ersten Gebrauch einen Erfolg aufzuweisen hat, der wird in seinem weiteren Leben sicherlich auch ein anderes Mal von der Anwendung desselben nicht abstehen.

Der Umstand, dass bisher noch keine Vergiftung durch Yohimbin beschrieben ist, ist wohl nur dadurch zu erklären, dass es bei innerlichem Gebrauch sehr langsam und allmählich und zu dem nur auf den Herzmuskel wirkt, eine Wirkung, die sich der Beobachtung leicht entzieht.



XVII. — VERONAL (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Bei einer Lösung von Veronal **1 : 2 $^1/_2$ T.** trat anfänglich plötzlich ein starkes Sinken der Quantität ein (Q fiel von 6 8 auf 4 c.c.), die dann allmählich auf o herunterging, die Pulsationen verlangsamten sich sehr unbedeutend (48—42). Eine 15 Minuten nachher durchströmende Normalflüssigkeit stellte die Herztätigkeit vollkommen wieder her (Q = 7,5 c.c.).

Ein wiederholtes Durchströmen einer Veronal-Lösung von **1 : 2 $^1/_2$ T.** ergab nur ein Sinken der Q fast auf o, aber noch einmal so schnell als im ersten Fall; Normalflüssigkeit stellte die Herztätigkeit nicht vollkommen her (Q = 4,6 c.c.), die Pulsation aber verstärkte sich etwas (52 und 48 statt 42).

Hieraus geht hervor, dass das Veronal nur *auf den motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Froschherzens *depressiv* wirkt.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Bei einer Lösung von Veronal von **1 : 1 $^1/_5$ M.** trat bei einem etwas geschwächten Herzen eines Kaninchens nur eine unbedeutende Verkleinerung der Amplitude der Herzkontraktionen (6—5 mm.) und der Q auf; später verkleinerte sich die Amplitude bis auf 3 mm., das heisst ums Doppelte.

Versuch 2.

Eine Lösung von **1 : 1 M.** ergab am Herzen eines Kaninchens anfänglich eine unbedeutende Verlangsamung der P (138—116, dann erholte sich P (auf 132); Q sank (von 26 auf 15 c.c.) und die Amplitude vergrösserte sich ganz unerwartet um etwas (wahrscheinlich infolge irgend welcher Nebenwirkung).

Versuch 3.

Der Versuch wurde mit einer Lösung von **1 : 800 T.** an dem Herzen einer jungen Katze angestellt, und ergab eine kleine Verlangsamung der Pulsation (124—100), welche hauptsächlich aus der Verlängerung der systolischen und diastolischen Zeitdauer resultierte, sodass die spitzen Enden der Kurve abgerundet erschienen (« ebene » Kurve); die Amplitude verkleinerte sich um das 3 fache (3—1 mm.) und Q sank etwas (27—21 c.c.) siehe Kurve N° 71. In der Folge ergab sich längere Zeit hindurch eine unregelmässige und schwache Herztätigkeit. (Siehe Kurve N° 72.)

Versuch 4

wurde angestellt am frischen Herzen einer alten Katze mit einer Lösung von **1 : 400 T.** und ergab eine Verlangsamung der P von 148 auf 120 infolge Verlängerung der Pausen, eine geringe Verkleinerung der Amplitude (statt 6—5 mm.) und ein bedeutendes Herabsinken der Quantität (statt 35—20 c.c.). Obgleich ich nach 7 Min. Normalflüssigkeit durchströmen liess, so blieben doch alle oben angeführten Erscheinungen fortbestehen, progressierten sogar, was als Folge anzusehen ist.



Nach 10 Min. langer normaler Pulsation war P = 80, Q = 17 c.c. und die Amplitude = 3 mm., dabei eine geringe Arrhythmie (siehe Kurve N° 74); hierauf stellte sich eine stärkere Arrythmie mit schwachen und sehr frequenten (bis 160) Herzkontraktionen ein, ein Zustand, den ich im Lauf von 12 Min. beobachtete. (Siehe Kurve N° 75 und Protokoll B, 6.) Womit diese Veränderung der Herztätigkeit geendigt hätte, weiss ich nicht, da ich durch Spermin plötzlich alle Erscheinungen beseitigte.

Versuch 5.

Ich benutzte in diesem Versuch das durch verschiedene Gifte geschwächte Herz einer jungen Katze und eine Lösung von 1 Teil Veronal auf **400 T.** Teilen einer 10 %-Lösung des Blutes der betreffenden Katze mit RINGER'scher Flüssigkeit. Ich bemerkte hierauf eine allmähliche Verlangsamung der P von 126 auf 72, wobei nach Einführung von 3 milligr. Atropini sulf. durch die Kanüle, eine Verstärkung der Pulsation nicht eintrat; dann beobachtete ich eine sehr geringe Verkleinerung der Amplitude und eine kaum wahrnehmbare Arrhythmie. Folgen des Veronals fehlen in diesem Versuch, dagegen vergrösserte sich die Amplitude auf Normal-Blutmischung bei fortdauernder Verlangsamung der P.

Versuch 6.

Bei Anwendung einer Lösung von **1 : 100 T.** auf ein ermattetes Herz eines Kaninchens verkleinerte sich die Amplitude um ein geringes, dagegen trat eine Arrhythmie in Gruppen auf: nach 10 fast normalen beschleunigten Kontraktionen folgen 7 mehr langsame (hauptsächlich infolge Verlängerung der Pausen), dann hörten die beschleunigten Kontraktionen fast auf und blieben nur noch verlangsamte, nämlich 50 in der Min.; ihre Amplitude war wenig verkürzt.

Nach Einführung von 2—3 milligr. Curarini (BÖHM) durch die Kanüle trat sogleich eine Beschleunigung der P bis 180 auf und die Pausen verschwanden gänzlich; hierauf trat eine langwährende Arrhythmie und starke Verlangsamung der Pulsation ein (P der Ventrikel = 36, der Vorhöfe = 180) endlich stand das Herz still. Nach Normalpulsation stellten sich spärliche Kontraktionen mit langen Pausen ein.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Veronal zweifellos schädlich *auf den motorischen Apparat* eines ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter wirkt, weshalb *die Kontraktionen desselben schwächer und seltener werden,* mithin auch die aus dem Herzen strömende Flüssigkeit abnimmt. Besonders charakteristisch und wichtig ist, dass *die Nachwirkung schwerer ist, als die primäre Wirkung,* was sowohl von der nur langsam eintretenden Veränderung des Herzens abhängen kann, als auch von dem Umstand, dass das Veronal als schwerlöslicher Gegenstand aus den Geweben sich schwer ausscheidet. Die Folgen des Veronal äussern sich hauptsächlich in einer *lang anhaltenden Arrhythmie und einer starken Herabsetzung der Herztätigkeit.*

Die Beimischung von Blut zur Nährflüssigkeit schwächt die schädliche Wirkung des Veronal auf ein ausgeschnittenes Herz etwas ab und beseitigt scheinbar die ungünstigen Folgen desselben.



XVIII. — LECITHIN (RIEDEL)(1).

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Eine Lösung von 1 : 1 M. ergab nach 10 Min. bei einem frischen Herzen eines jungen Kaninchens eine sehr allmähliche Verlangsamung der P von 148 auf 128 und eine kaum merkliche Verkleinerung der Amplitude der Herzkontraktionen (8—7 mm.), welche sich auf Normalzirkulation sogleich wieder erholte; die Pulsation erholte sich dagegen nicht.

Versuch 2.

Ein etwas ermüdetes Herz einer Katze zeigte nach 4 Min. langem Einwirken einer Lösung von 1 : 1/2 M. eine Verlangsamung der P von 136 auf 120, wobei die Quantität und die Amplitude unverändert blieben; auf Normalflüssigkeit erholten sich die P nicht.

Versuch 3.

Eine auf ein ermattetes Herz einer Katze im Lauf von 5 Min wirkende Lösung von 1 : 200 T. zeigte die ersten 3 Min. keine Veränderung, dann trat plötzlich eine Verlangsamung der P von 116 auf 76, eine Arrhythmie und eine starke Schwäche der Kontraktionen ein; auf normale Zirkulation verbesserte sich die Herztätigkeit qualitativ, jedoch stieg die Zahl der Kontraktionen nicht zur Norm, sondern blieb bei 88.

Versuch 4.

Eine Lösung von 1 : 100 T., 5 Min. lang wiess nur eine bedeutende Herabsetzung der Herzkontraktionen auf.

Versuch 5.

Bei einem mit Atropin geschwächten Herzen eines Kaninchens fand ich nach 8 Min. langer Einwirkung einer Lösung von 1 : 66 T. eine Verlangsamung der P von 136 auf 112 und eine Abschwächung der Kontraktionen.

Eine unmittelbar hierauf durchströmende Lösung von Lecithin von 1 : 33 T. bewirkte nach 2 Min. ein vollkommenes Stillstehen des Herzens, nach vorausgegangenem kurzen « Wühlen und Wogen ».

Versuch 6.

Benutzt wurde in diesem Versuch das ganz frische Herz einer jungen Katze bei einer Lösung von 1 : 40 T. In den ersten 3 Min. trat eine allmähliche Abschwächung der Kontraktionen, eine geringe Steigerung der P (150—160) und Arrhythmie ein, dann 2 sehr schwache Kontraktionen und Stillstand. Nach Normalflüssigkeit erholte sich die Pulsation sogleich, die Amplitude dagegen langsam und nicht vollkommen.

Bei direkter Wirkung des Lecithins auf das Herz entsteht also eine *konstante Verlangsamung* der Kontraktionen, welche in keiner Abhängigkeit zu dem intrakardialen Hemmungsapparat steht, und oft auf normale Ernährung beim ausgeschnittenen Herzen nicht verschwindet. Ausserdem

(1) Gelöst in Sol. Natr. bicarbonici.

schwächt das Lecithin, in mittleren Dosen gereicht, den motorischen Apparat des Herzens, während grosse Dosen dasselbe paralysieren. Man ist bekanntlich neuerdings geneigt, das Lecithin therapeutisch vielfach zu verwenden; hoffentlich begnügt man sich mit der inneren Darreichung, bei welcher es durch das Pankreas zerlegt und entgiftet wird.

XIX. — CHININUM HYDR. PURISS. (MERK) Ph. G. IV.

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Das Durchströmen einer Lösung Chinin von **1 : 50 T.** durch das Herz ergab im Lauf von 10 M. keine Veränderung. Eine Lösung von **1 : 25 T.**, die unmittelbar darauf durchgelassen wurde, ergab im Lauf von 9 Min. eine kleine Verlangsamung der Pulsation und ein allmähliches Sinken der Quantität bis zum gänzlichen Stillstand des Herzens in der Diastole. Nach Normalzirkulation wurde eine schwache Herztätigkeit hergestellt.

Versuch 2.

Eine Lösung von **1 : 10 T.** 9 Min. lang angewandt, zeigte eine allmähliche Verlangsamung der P von 38 auf 26 und Sinken der Q von 5 auf 0,2 c.c., worauf ein Stillstand des Herzens in der Diastole eintrat. Chinin wirkte hauptsächlich auf die Kontraktionsfähigkeit des Herzens; so wurde die Systole schwächer und schwächer und der Ventrikel blieb die Zeit über in einer relativen Diastole.

Eine Beimischung von Atropin. sulf. zur Chinin-Lösung rief keine Kontraktionen des Herzens hervor. Ebenso resultatlos blieb das Durchströmen von Normalflüssigkeit durch das Herz im Lauf von 12 Min.

Um die Frage zu entscheiden, ob der Stillstand des Herzens nur von einer allzustarken Schwäche seiner Kontraktionsfähigkeit, oder aber vom gänzlichen Verlust derselben infolge anatomischer Veränderungen am Herzen abhängt, liess ich durch dasselbe eine Lösung von Strophanthinum puriss. **1 : 100 T.** strömen. Bald fing die Herzspitze an sich zu kontrahieren und dann allmählich auch das ganze Herz, nur treten die Kontraktionen der Spitze *reliefer* auf, als diejenigen der Basis der Herzventrikel, so dass bei einer jeden Systole sich gleichsam ein Ring um die Herzspitze bildete. Allmählich besserten sich die Herzkontraktionen und nach 10 Min. sind die P = 28 und die Q = 6 c.c., d. i. um 1 c.c. mehr als bei Beginn des Versuchs; die Herztätigkeit wurde also im gegebenen Falle besser, als sie sogleich nach dem Herausschneiden desselben aus dem Organismus war. Nach Einstellung der Durchströmung, nahm das Herz die Form, wie bei starker Systole an und pulsierte schwach. Das Durchströmen einer Mischung Chinin in obiger Lösung mit Strophanthin ergab keinen Stillstand des Herzens, sondern nur ein Sinken seiner Tätigkeit.

Aus diesen Versuchen ersieht man also, dass das Chinin in starker Konzentration die *Kontraktionsfähigkeit des ausgeschnittenen Froschherzens herabsetzt*; die Wirkung endet mit *Stillstand in Diastole.*

Strophanthinum (puriss. MERK) ist in dieser Beziehung ein *Antagonist*

des Chinins und kann die durch das Chinin am ausgeschnittenen Herzen hervorgerufene erloschene Herztätigkeit wieder herstellen.

Kleine Dosen von Chinin sind für das Froschherz indifferent, indem sie die Funktionen desselben durchaus nicht verbessern, aber auch keinen sichtlichen Schaden hervorrufen.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Eine Lösung von **1 : 1 M.** ergab im Lauf von 4 Min. eine Verlangsamung der Pulsation (P 195—156), und eine Verkleinerung der Amplitude (katakrot. Erhebungen) sowohl, als auch Verringerung der aus den Koronarvenen ausströmenden Flüssigkeit von 13 auf 8 c.c. Nach Normalzirkulation stiegen die P auf 200 und die Amplitude vergrösserte sich.

Versuch 2.

In der Voraussetzung, dass die schädliche Wirkung des Chinins vielleicht durch eine Veränderung örtlicher Natur zu erklären sei, liess ich durch das Herz einer Katze, welches unregelmässig pulsierte, eine Chinin-Lösung von **1 : 1 M.** einer 10 %-Mischung defibrinierten Blutes mit RINGER'scher Flüssigkeit hindurch, worauf die Arrhythmie sogleich verschwand, die Amplitude aber allmählich auf 1/3 sank (von 3 auf 2 mm.), die Pulsation dagegen verlangsamte sich nicht nur nicht, sondern wurde etwas beschleunigt (116—136). Siehe Kurve N° 77.

Nach 10 Min. liess ich unmittelbar durch dasselbe Herz eine Chinin-Lösung von **1 : 100 T.** derselben Blutmischung. Die Amplitude verkleinerte sich noch mehr (katakrot. Erhebungen), die P dagegen beschleunigten sich anfänglich auf 198, dann aber verlangsamten sie sich allmälich bis auf 124 (nach 8 Min.). Nach Normalflüssigkeit stieg die Amplitude plötzlich auf das Doppelte.

Auf solche Weise hinderte das Blut augenscheinlich das Eintreten einer Verlangsamung der Kontraktionen beim ausgeschnittenen Herzen, die durch Chinin hervorgerufen waren; nicht aber hinderte das Blut die Schwächung der Stärke der Schläge.

Versuch 3.

Das Herz eines Kaninchens ergab bei einer Lösung von **1 : 400 T.** LOCKE'scher Lösung nach 10 Min. eine Verlangsamung der P von 128 auf 116, eine Verkleinerung der Amplitude ums Doppelte (3—1 1/2 mm.) [schwacher Katakrotismus] und ein Sinken der Q von 12 auf 9 c.c. Siehe Kurve N° 80. Nach darauffolgender Durchströmung von Normalflüssigkeit durch's Herz stellte sich Arrhythmie ein (wahrscheinlich als Folge des Chinin; siehe Kurve N° 81) und ein allmählich eintretender Stillstand der Kontraktionen der Ventrikel; 7 Min. später stellte sich jedoch eine regelmässige, aber schwache Herztätigkeit wieder ein.

Versuch 4.

Eine Lösung von **1 : 200 T.** erzeugte nach 3 Min. auf ein ganz frisches Herz eines Kaninchens eine Verlangsamung der P von 160 auf 110 und eine Verkleinerung der Amplitude; nach Normalzirkulation waren die P = 120.

Ein nochmaliges Durchströmen einer Lösung von **1 : 133 T.** im Lauf von 2 Min. ergab eine Verlangsamung der P (120—108) und eine Abschwächung der Herzkontraktionen. Nach Durchströmen von Normalflüssigkeit setzte sich die Wirkung des Chinin fort, die P verlangsamten sich plötzlich bis auf 80 und wurden dabei noch schwächer, und nach 1 Min. trat vollkommener Stillstand des Herzens ein Zu erneuter Tätigkeit konnte das Herz weder durch Massage, noch durch Verbesserung der Ernährung gebracht werden.

Versuch 5.

Ich bediente mich in diesem Fall des Herzens einer alten Katze.

a) Bei einer Lösung von **1 : 200 T.** verlangsamten die P nach 3 Min. um etwas (128—112) und wurden dabei kaum merklich schwächer. Nach Normalzirkulation stellte sich die Pulsation bis auf 122 wieder her.

b) Unmittelbar darauf liess ich durch das Herz eine Lösung von **1 : 100 T.**; nach 2 Min. trat eine Verlangsamung der P auf 116 und eine Abschwächung der Herzkontraktionen ein. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit waren die P = 124.

c) Eine Lösung von **1 : 50 T.** ergab nach 4 Min. eine starke Verlangsamung der P (124—84) und eine Abschwächung der Herzkontraktionen. Auf Normalzirkulation trat eine schwache Pulsation ein (104 in der Min.).

Versuch 6.

Diesen Versuch machte ich am frischen Herzen eines Kaninchens.

a) Bei einer Lösung von **1 : 100 T.** trat nach 6 Min. eine Verlangsamung der P von 132 auf 112 und eine leichte Schwäche der Herztätigkeit ein. Bei Durchströmung von Normalflüssigkeit im Lauf von 8 Min. waren die P die Zeit über 100—104 (Nachwirkung), wenn auch etwas stärker. Das Durchströmen einer Atropin-Lösung im Lauf von 5 Min. hatte auf die Frequenz der Pulsation keine Einwirkung (P = 96—100). Nach Normalzirkulation wurde die Pulsation auf 134 wieder hergestellt.

b) Ein nochmaliges Durchströmen einer Chinin-Lösung von **1 : 50 T.** bewirkte nach 6 Min. eine Verlangsamung der P von 134 auf 80 und ein Abnehmen der Energie der Herzkontraktionen. Auf Normalzirkulation verbesserten sich die P auf 108, und wurden die Herzkontraktionen etwas stärker. Ein Durchströmen einer Atropin-Lösung von 1 : 20 T. im Lauf von 5 Min. erzeugte keine Beschleunigung, sondern eine Verlangsamung der P auf 84, dagegen trat auf Normalflüssigkeit eine Beschleunigung der P auf 124 ein.

Versuch 7.

1 : 50 T. Bei diesem Versuch bediente ich mich des Herzens einer Katze. (Zur Ernährung benutzte ich eine 10 % Mischung defibrinierten Blutes mit RINGER'scher Flüssigkeit.) Anfänglich beobachtete ich eine allmähliche Verlangsamung der P und Verkleinerung der Amplitude; nach 9 Min. aber trat ein vollkommener Stillstand der Herztätigkeit ein. (Massage vermochte keine einzige Kontraktion mehr hervor zu rufen.)

Die letzten Versuche zeigen, dass eine Verlangsamung der Pulsation durch Chinin auch am atropinisierten herausgeschnittenen Herzen eintritt, ferner dass die Verlangsamung der P nach Anwendung von Chinin durch



Atropin nicht nur nicht beseitigt, sondern sogar verstärkt wird. Dieses ist der beste Beweis, dass der intrakardiale Hemmungsapparat bei der Verlangsamung der Pulsation am ausgeschnittenen Herzen auf Anwendung von Chinin nicht beteiligt ist, weil trotz Paralyse durch Atropin, keine Verlangsamung der P eintritt.

Hieraus folgt, dass *das Chinin direkt auf den motorischen Apparat des Herzens einwirkt, indem es eine Verlangsamung der Pulse und eine Abschwächung der Kontraktionen hervorruft,* wobei das Blut die schädigende Wirkung nur wenig zu mindern im stande ist. Die Wirkung des Chinin hält auch nach dem Einstellen der Durchströmung mit Gift an : die Herztätigkeit wird für gewöhnlich nicht wieder vollständig hergestellt. Schon verhältnismässig schwache Konzentrationen von Chinin vermögen am ausgeschnittenen Herzen eine starke Abschwächung seiner Tätigkeit hervorzurufen, die sich bis zum vollen Stillstand desselben steigern können.

XX. — KOPSIINUM HYDROCHLORICUM (GRESHOFF)(1).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1(2).

Eine 1 : 5 T. verdünnte Kopsiin-Lösung bewirkte in den ersten 3 Min. eine plötzliche Verlangsamung der Pulsation von 51 auf 23 und ein Sinken der Quantität von 6 auf 3 c.c.; im Lauf der übrigen 6 Min. des Versuchs, trat keine weitere Veränderung der Herzaktion ein. Eine Durchströmung mit der normalen Speisungsflüssigkeit stellte die frühere Herztätigkeit schnell wieder her. Bei wiederholtem Durchströmen der Kopsiin-Lösung traten wieder die früheren Veränderungen der Herzaktion ein, welche nach normaler Ernährung des Herzens ebenso schnell verschwanden, wie das erste Mal.

Versuch 2(3).

Eine Kopsiin-Lösung von 1 : 5 T. ergab nach 2 Min. eine Verlangsamung der P von 40 auf 25 und ein Sinken der Q von 5 auf 3 c.c., eine Erscheinung, die ich 10 Min. lang beobachtete. Hierauf fügte ich dem Reservoir mit der Kopsiin-Lösung 1 milligr. Atropin hinzu, worauf keine Beschleunigung der P, sondern im Gegenteil eine allmähliche Verlangsamung derselben bis auf 20 eintrat und Q bis auf 2 c.c. sank. (Nach 10 Min.) Auf Normalzirkulation wurde die Herzaktion bald wieder hergestellt.

Ein nochmaliges Durchströmen derselben Mischung von Kopsiin mit Atropin ergab dieselben Resultate, wie auch das erste Mal; auf Normalzirkulation, wurde die Herzaktion vollkommen wieder hergestellt.

---

(1) Ein noch nicht untersuchter Körper, der von Dr. M. GRESHOFF in Harlem aus Kopsia florida (Fam. Apocynaceae) gewonnen wurde.

(2) In diesem Versuch brauchte ich zur Ernährung eines ausgeschnittenen Froschherzens eine Mischung von 5 Theilen defibrinierten Blutes von Säugetieren und 45 Theilen RINGERflüssigkeit.

(3) Bei diesem Versuch benutzte ich wie immer nur RINGERflüssigkeit.

Hierauf fügte ich zur früheren Mischung noch Kopsiin hinzu, sodass ich ein Gemisch erhielt, bestehend aus **1** T. Kopsiin und 1/20 T. Atropin zu **2 1/2 T.** Teilen RINGERflüssigkeit, worauf plötzlich eine starke Verlangsamung der P auf 15 und Sinken der Q auf 2 c.c. eintrat; ausserdem konnte man eine sehr deutliche Peristaltik des Ventrikels beobachten. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit wurde die Herzaktion wieder hergestellt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass *das Kopsiin durchaus nicht auf den intrakardialen Hemmungsapparat einwirkt, sondern nur auf den motorischen, was in einer starken Verlangsamung der Pulsation, einem Sinken der Quantität und zuweilen in einer Peristaltik des Ventrikels seinen Ausdruck findet.*

Die Wirkung des Kopsiin *tritt sehr schnell auf, vergeht aber auch wieder schnell,* wobei die Tätigkeit des herausgeschnittenen Herzens, ungeachtet einer Wiederholung der Kopsiin-Wirkung, vollkommen wieder hergestellt wird, folglich *ruft es keine dauernden Veränderungen am motorischen Apparat des Herzens hervor, sondern lähmt ihn nur zeitweilig. Blut wirkt durchaus nicht störend* auf die typischen Erscheinungen, welche nach Kopsiin beobachtet werden.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das Herz des Kaninchens.

a) Eine Lösung von **1 : 400 T.** zeigte anfänglich eine kleine Verlangsamung der Pulsation (160—138), dann eine Beschleunigung der P (150) und eine Arrhythmie der Herztätigkeit bei nicht verringerter Stärke der Kontraktionen (Ampl. = 11 mm.); nach Anwendung von Normalflüssigkeit wurde eine regelmässige Herztätigkeit fast vollkommen wieder hergestellt (P = 144 Amplitude = 11 mm.).

b) Das Durchströmen einer Lösung von **1 : 200 T.** durch dasselbe Herz verursachte eine Arrhythmie (alternans), welche darin bestand, dass nach einer starken Kontraktion, welche eine Amplitude von 15 mm. aufwies, eine schwächere mit einer Amplitude von 9 mm. folgte, und dieses ereignete sich vollkommen regelmässig im Lauf von 2 Min. (P = 144.) Hierauf glich sich der Unterschied rasch aus und die Kontraktionen wurden, was ihre Stärke anbetrifft, vollkommen gleich; mit einer Amplitude von 7 mm. und etwas langsamer (P = 112). Auf Normalzirkulation stellten sich die P auf 136, die Amplitude auf 10 mm. ein.

c) Am selben Herzen erhielt ich bei einer Lösung von **1 : 100 T.** nach 3 Min. eine Verlangsamung der P auf 84 und ein Fallen der Amplitude auf 7 1/2 mm.; nach Normalzirkulation war P 144, die Amplitude 9 mm. (13 Min.).

d) Am selben Herzen ergab eine Lösung von **1 : 66 T.** nach 7 Min. P 80, die Amplitude 6 mm.; auf Normalzirkulation stiegen die P auf 104, die Amplitude auf 8 mm. (6 Min.).

e) Eine Lösung von **1 : 50 T.** zeigte am selben Herzen nach 5 Min. P 29, die Amplitude 4 mm. Das Einführen von 3 milligr. Atropin ins Herz durch die Verbindungskanüle blieb resultatlos. Auf Normalflüssigkeit war die Amplitude 5 mm., die P = 96.



Versuch 2.

Ich bediente mich im gegebenen Fall des Herzens eines jungen Hundes und einer Flüssigkeit, bestehend aus 1 T. defibrinierten Blutes und 2 T. RINGER'scher Salzlösung. Nach wiederholter Einführung ins Herz durch die Kanüle von Kopsiinhydrochl. **0,01** beobachtete ich jedes Mal eine Verlangsamung der P (84—62) und eine Abschwächung der Kontraktionen.

Versuch 3.

Der Versuch wurde an dem Herzens einer Katze angestellt, und bediente ich mich als Nährflüssigkeit derselben Blutmischung wie in Vers. 2. Nach Einführung durch die Kanüle von Kopsiini h. **0,01** trat augenblicklich eine Verlangsamung der P von 153 auf 72 ein, welche aber bald verschwand.

Am ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter erhielt ich also dieselben Resultate wie am Froschherz und komme zu folgenden Schlüssen :

1) *Kopsiin wirkt nicht auf den intrakardialen Hemmungsapparat reizend,* sondern nur auf den motorischen Apparat direkt paretisch.

2) Beobachtet man *eine Verlangsamung der P und eine Verkleinerung der Amplitude.*

3) *Die Wirkung tritt schnell ein und verschwindet schnell.*

4) Andauernde Veränderungen ruft das Kopsiin am ausgeschnittenen Herzen nicht hervor, sondern *deprimiert immer nur zeitweilig den motorischen Apparat desselben.*

5) *Eine kumulative Wirkung zeigt es nicht.*

6) *Es ist im Vergleich zu Digitalin und Digitoxin wenig giftig.*

7) *Das Fehlen oder Vorhandensein von Blut in der Kopsiin-Lösung ändert seine physiologische Wirkung nicht.*

8) *Eine Verbesserung der Tätigkeit trat am ausgeschnittenen Herzen auf Kopsiin nicht ein.*

Folglich kann das Kopsiin nach seiner Wirkung auf das ausgeschnittene Herz *der Gruppe des Digitalins nicht zugezählt werden.*

XXI. — CARPAINUM HYDROCHLORICUM (MERK).

Dieses Alkaloid ist seinerzeit von LINDE unter Prof. KOBERT eingehend untersucht worden.

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Carpain-Lösung von **1 : 50 T.** ergab anfänglich eine kleine Verstärkung der Herztätigkeit und eine Vergrösserung der Quantität (4—5 c.c.); jedoch trat nach 10 Min. plötzlich eine Verlangsamung der Pulsation von 53 auf 25 und ein Sinken der Q auf 3,5 c.c. ein, was, sich allmählich steigernd, nach 10 Min. mit dem Stillstand des Herzens in der Diastole endigte. Auf Normalzirkulation hin wurde die Herztätigkeit wieder hergestellt.

Versuch 2.

Eine Lösung von **1 : 50 T.** ergab anfänglich eine Verlangsamung der P, eine Verkleinerung der Q und Arrhythmie (doppelte Kontraktionen), dann trat nach 4 Min. Stillstand des Herzens in der Diastole ein. Hinzufügen von Atropin zur Carpain-Lösung konnte die frühere Herztätigkeit nicht wieder herstellen. Nach Normalzirkulation wurde die Herztätigkeit nicht vollkommen wieder hergestellt (Q 3,5 c.c., während vorher 5,5 c.c.). Auf ein nochmaliges Durchströmen einer Mischung von Carpain mit Atropin trat plötzlich Herzstillstand ein. Nach Normalzirkulation konnte eine Herztätigkeit nicht wieder hervorgerufen werden.

Versuch 3.

Bei einer Lösung von **1 : 5 T.** trat schon in der ersten Min. des Versuchs Stillstand des Herzens in Diastole ein. Auf Normalzirkulation kehrte der Herzschlag bald wieder, aber es wird eine unregelmässige Herztätigkeit mit Peristaltik des Ventrikels und doppelten Kontraktionen. Dieser Zustand hielt genau 30 Min. an, worauf eine regelmässige, aber schwache Herztätigkeit folgte (P = 50—58; Q = 3,5—2,0 c.c.); die Systole war dabei eine schwache, das Herz erweitert.

Aus diesen Versuchen geht folgendes hervor :

1) *Carpain wirkt auf* die intrakardialen Endigungen der *N. vagi nicht ein.*

2) *Es wirkt direkt auf den motorischen Apparat des Herzens.*

3) Carpain bewirkt *Verlangsamung der Pulsation, Arrhythmie, Schwäche des Herzens und Stillstand in der Diastole.*

4) Auf starke Konzentrationen *tritt seine Wirkung schnell auf, vergeht dagegen nicht schnell wieder.*

5) Grosse Dosen von Carpain ergeben *dauernde Veränderungen des Herzmuskels,* so dass eine volle Herstellung der Herztätigkeit nicht eintritt.

6) Carpain *verstärkt anfänglich zuweilen die Kontraktionen* am ausgeschnittenen Herzen.

B) *Das Herz der Warmblüter*(1).

Versuch 1.

Bei einer Carpain-Lösung von **1 : 50 T.** zeigte das Herz einer Katze nach 11 Min. eine Verlangsamung der Pulsation von 134 auf 106 und ein Schwächerwerden der Herzkontraktionen. Ein unmittelbar darauf folgendes Durchströmen einer Lösung von **1 : 25 T.** ergab eine plötzliche Verlangsamung der P auf 86, dann auf 96 (11 Min.). Sogleich darauf liess ich wieder eine Lösung von **1 : 20 T.** durchströmen und fand nach 10 M. eine Verlangsamung der P auf 54 und eine starke Abschwächung der Herzkontraktionen; die Zufügung von Atropin blieb resultatlos d. h. rief keine Beschleunigung der P hervor. Normalzirkulation im Lauf von 32 Minuten angewandt, verbesserte die Herztätigkeit nicht (nur die P = 64). Ein wiederholtes Durchströmen der letzten

(1) Bei diesen Versuchen benutzte ich zur Ernährung des Herzens eine Blutmischung bestehend aus 1 T. defibrinierten Blutes des Versuchstiers und 2 T. RINGERlösung.

Carpain-Lösung (1: 20 T.) verlangsamte die P auf 8 bei starker Abschwächung der Kontraktionen, wobei der Rythmus jedoch fast nicht verändert wurde.

Versuch 2.

Der Versuch wurde am Herzen einer Katze angestellt. Ich führte durch die Verbindungskanüle **2 milligr.** Carpain ein, worauf eine Verlangsamung der P von 114 auf 58 und eine Schwäche der Kontraktionen eintrat.

Zu dem, was nach den Versuchen am ausgeschnittenen Froschherzen gesagt ist, muss ich hier noch hinzufügen, dass *ich bei den Warmblütern nach Carpain keine Besserung der Herztätigkeit gesehen habe,* und dass das Blut wahrscheinlich die schädliche Wirkung des Carpain etwas abschwächt. Auch das Carpain gehört nicht zur Digitalingruppe.

XXII. — STRYCHNINUM NITRICUM CRYST. (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die intrakardialen Endigungen der N. vagi wurden vorher durch Atropin paralysiert. Nach einer Lösung von **1 : 200 T.** traten keine Veränderungen der Herztätigkeit ein (P = 38, Q = 7 c.c.).

Nach einer Lösung von **1 : 100 T.** und **1 : 50 T.** beobachtete ich eine allmähliche Verlangsamung der Pulsation und ein Sinken der Quantität. Die Hinzufügung einer grossen Quantität Atropin zur Strychnin-Lösung blieb ohne jegliches Resultat.

Versuch 2.

Am vorher muskarinisierten und darauf atropinisierten Herzen ergab eine Strychnin-Lösung in einer Konzentration von **1:50 T.** eine allmähliche Verlangsamung der P, nach 8 Min., von 24 auf 8, und ein Sinken der Q von 4,7 auf 1,5 c.c. Darauf fügte ich zu 50 c.c. Durchströmungsflüssigkeit 1 milligr. Atropin hinzu und auf die Oberfläche des Herzens strich ich einen Tropfen einer 1 % Atropin-Lösung, dennoch gingen die P bis auf 4 in der Min. hinunter und Q sank auf 0,5 c.c. Zu dieser Mischung von Strychnin mit Atropin fügte ich 1 1/2 milligr. Curarin hinzu, worauf auch keine Beschleunigung erfolgte, sondern nur eine Abschwächung der Herzkontraktionen bis zum Stillstand desselben nach 5 Min. Auf Normalzirkulation wurde die Herztätigkeit allmählich wieder hergestellt; nach 10 Minuten waren die P = 22 und die Q = 3,3 c.c. Sogar nach 1 Stunde und 10 Min. war das Herz noch im Stande sich genügend zu kontrahieren.

Laut dieser Versuche wirkt das Strychnin in geringem Grade *deprimierend auf den motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Froschherzens, was sich in einem allmählichen Sinken der Quantität und Verlangsamung der Pulsation äussert, jedoch *ohne Veränderung des Rhythmus.* Das Eintreten einer *Verlangsamung* der P nach Atropinisation und Curarisation des Herzens beweist, dass die Verlangsamung der P *nicht von der Erregung der*

intrakardialen Endigungen der Nn. vagi abhängt, sondern folglich von einer direkten Wirkung des Strychnins auf den motorischen Apparat des herausgeschnittenen Herzens. Aus denselben Versuchen ersieht man aber auch, dass die schädliche Wirkung des Strychnins auf das isolierte Froschherz nicht gross ist.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das geschwächte Herz eines jungen Kaninchens ergab auf eine Strychninlösung in einer Konzentration von **1 : 1** 6/10 **M**. eine Verlangsamung der Pulsation nach 6 Min. von 200 auf 156 ohne Verstärkung der Herzkontraktionen.

Versuch 2.

Auf ein stark geschwächtes Herz eines Kaninchens hatte eine Konzentration von **1 : 1 M**. keine Wirkung. Unmittelbar darauf liess ich eine Lösung von **1 : 300 T**. durchströmen, was ein Sinken der Amplitude auf die Hälfte und eine starke Verlangsamung (ungefähr auf das 4-fache) der P auf Kosten der Verlängerung der Pausen zur Folge hatte. Siehe Kurve No 83.

Versuch 3.

Das frische Herz eines jungen Kaninchens ergab bei einer Lösung von **1 : 600 T**. nach 6 Min. eine Verlangsamung der P (132—116), Sinken der Q (16—10,5 c.c.) und der Amplitude (11—8 1/2 mm.), welche auf Normalzirkulation bald wieder hergestellt war.

Versuch 4.

Das stark geschwächte Herz einer Katze ergab bei einer Lösung von **1 : 200 T**. nach 4 Min., eine Verlangsamung der P ums Doppelte (146—72) und ein Sinken der Amplitude und der Q (eine Erhöhung des Druckes der Nährflüssigkeit von 80 auf 105 mm. Hg. veränderte diese Erscheinungen nicht). Siehe Kurve No 85.

Versuch 5 und 6.

Eine Konzentration von **1 : 200 T**. ergab eine Verlangsamung der P.

Versuch 7.

Ich bediente mich des Herzens eines Kaninchens, welches nach Adonidin unregelmässig aber stark pulsierte und einer Konzentration von **1 : 100 T**. Nach 11 Min. fand ich eine starke Verlangsamung der P (154—60) und ein erhebliches Sinken der Amplitude (der linke Ventrikel hatte fast gänzlich aufgehört sich zu kontrahieren); dabei verschwand die Arrhythmie. Siehe Kurve No 86 u. 87. Nach Einführung von 3 milligr. Atropin durch die Kanüle, verstärkte sich die Pulsation nicht nur nicht, sondern wurde sogar etwas langsamer (54). Auf Normalzirkulation wurden die Konzentrationen häufiger (128) und wieder unregelmässig.

Versuch 8.

Das ermüdete Herz eines Kaninchens gab nach 7 Min. bei einer Konzentration von **1 : 100 T**. eine Verlangsamung der P (110—74) und eine Abschwächung der Herzkontraktionen; nach Normalflüssigkeit hob sich P nur auf 92.



Auf wiederholtes Einführen ins Herz durch die Kanüle von 1 milligr. und 3 milligr. Atropin (1) beobachtete ich sogar eine unbedeutende Verlangsamung der P (82), nicht aber eine Beschleunigung.

Versuch 9.

In diesem Versuch verwendete ich das Herz eines gefallenen Kaninchens, welches 1 1/2 Stunden nach dem Tode herausgenommen wurde und darauf 1 Stunde 40 Min. auf Eis lag. Siehe Protokoll B, 7.

a) Bei einer Konzentration von **1 : 150 T.** einer Strychnin-Lösung im Lauf von 6 Min. beobachtete ich eine starke Verlangsamung der P (200—116) und eine Verkleinerung der Amplitude fast auf die Hälfte (3 1/2—2 mm.); auf Normalflüssigkeit wurden die Herzkontraktionen häufiger (180) und etwas stärker (2 1/4 mm.).

b) Unmittelbar hierauf liess ich eine Lösung Strychnin von **1 : 100 T.** durchströmen (5 Min.), worauf wieder eine starke Verlangsamung der P (180—90) und Sinken der Amplitude ums 3-fache (3/4 mm.) eintrat. Die Einführung durch die Kanüle von 3 mgr. Atropin verstärkte die Pulsation nicht. Auf Normalflüssigkeit stiegen die P allmählich bis auf 144, und die Amplitude hob sich auf 2 1/3 mm.

c) Ich nahm eine Konzentration von **1 : 75 T.** (8 Min.) und fand eine Verlangsamung der P auf 92; auf Normalzirkulation trat eine Beschleunigung der P auf 150 und ein Steigen der Amplitude ein.

d) Eine Lösung von **1 : 22 T.** (8 Min.) verursachte eine Verlangsamung der P auf 84 und ein Sinken der Amplitude auf die Hälfte (4—2 mm.) siehe Kurve N° 88 u. 89. Auf ein Durchströmen von Normalflüssigkeit wurden die P auf 152, die Amplitude auf 3 mm. wieder hergestellt.

e) Eine Lösung von Strychnin. nitr. 1 T. + Curarini 1/2 T. : **25 T.** T. Nährflüssigkeit bewirkte im Lauf von 6 Min. eine allmähliche Verlangsamung der Pulsation auf genau 50 % (152—76) und eine kaum bemerkbare Verkleinerung der Amplitude. Nach dem Durchströmen von Normalflüssigkeit wurden die Kontraktionen häufiger (116) und zeigte sich zum ersten Mal während dieses langdauernden Versuches eine Arrhythmie, welche von selbst lange Zeit nicht aufhörte.

f) Nach wiederholtem Durchströmen einer Mischung von Strychnin mit Curarin, wie in Versuch *e)*, verschwand die Arrhythmie sogleich vollkommen, und traten voll kommen regelmässige, genügend starke Kontraktionen ein, welche allmählich sich verlangsamten (nach 4 M. waren die P = 76 statt 116). Nach Normalzirkulation zeigte sich unmittelbar darauf wieder eine noch stärkere Arrhythmie, eine starke Abschwächung und eine allmähliche Beschleunigung der Kontraktionen auf 152.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, dass die Haupterscheinungen, welche auf Strychnin am herausgeschnittenen Herzen der Warmblüter beobachtet werden, folgende sind : *eine starke Verlangsamung der Pulsation, Sinken der Amplitude und Regulierung des Rhythmus.*

Die Verlangsamung der P tritt deutlich und konstant sowohl nach schwachen Konzentrationen (1 : 1 1/16 M.), als auch nach starken (1 : 25 T.)

---

(1) Ich verwendete immer Atropin sulf. (MERCK).



auf und drückt sich hauptsächlich in einer Verlängerung der Pause aus. Die Hinzufügung von Atropin durch die Kanüle in grossen Dosen und das Durchströmen von kleinen Dosen Kurarin immer zusammen mit Strychnin verändert die typische Verlangsamung der P durchaus nicht. Hieraus folgt, dass der intrakardiale Hemmungsapparat an der Verlangsamung der Pulse keinen Anteil hat; folglich hängt dieselbe *von der direkten Wirkung des Strychnins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens ab.*

Weil ich auf starke Konzentrationen von Strychnin *eine Abschwächung des motorischen Apparates* an ausgeschnittenen Herzen beobachtete, welche sich in einem *Sinken der Amplitude* äusserte, so vermutete ich, von schwachen Konzentrationen desselben eine verstärkte Tätigkeit dieses Herzens zu erhalten. Meine Vermutung bestätigte sich jedoch nicht, da *sehr schwache Konzentrationen* von Strychnin (1 : 1 1/16 M. — 1 : 1 M.) *keine Wirkung auf die Stärke der Kontraktionen* weder am frischen, noch am ermüdeten Herzen zeigten (Versuch 1 und 2), etwas grössere Konzentrationen (1 : 600 T.) dagegen schon ein vollkommen frisches, starkes und junges Herz schwächten (Versuch 3).

Eine kumulative Wirkung des Strychnins konnte ich am ausgeschnittenen Herzen *nicht beobachten:* ungeachtet der Dauer des Versuchs 9, und des wiederholten Durchströmens einer an Stärke zunehmenden Strychnin-Lösung, reagierte das Herz im Gegenteil bei Beginn der Versuchs stärker als am Ende.

Bei dem Durchströmen einer *Mischung von Strychnin mit Kurarin durch das Herz tritt kein Sinken der Amplitude ein,* dagegen verlangsamen sich die P ungefähr ebenso schnell und in demselben Masse als auch ohne Kurarin.

Eine Veränderung in der Regelmässigkeit des Rhythmus der Herztätigkeit *habe ich nach Strychnin niemals beobachtet,* im Gegenteil *beseitigt es eine Arrhythmie.*

Eine Verengerung der Koronargefässe tritt nicht deutlich und nicht immer auf.

Endlich muss man das Strychnin zu den Substanzen zählen, die *sehr schwach auf das Herz wirken,* weil das Durchströmen von verhältnismässig starken Lösungen durch die Koronargefässe während längerer Zeit niemals einen Stillstand der Herztätigkeit hervorrief, und weil ausserdem nach Strychnin sich das Herz immer schnell und fast vollkommen erholt. Jedoch kann dass Strychnin zweifellos das Herz paralysieren, nur sind dazu noch stärkere Dosen notwendig, kolossale Dosen im Vergleich zu der Quantität Strychnin, welche bei einer Vergiftung des Organismus ins Herz gelangt.



Somit stellen meine Versuche eine gerade entgegengesetzte Ansicht über das Verhältnis des Strychnins zum Herzen, als diejenige, welche bis jetzt darüber herrschte, fest, nämlich: sie beweisen eine *direkte Wirkung des Strychnins auf das Herz; freilich ist diese nicht stark.*

XXIII. — ARECOLINUM HYDROCHLORICUM (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Arecolin-Lösung von **1 : 50 T.** ergab in der ersten Minute ein Steigen der Quantität (von 5,5 auf 7 c.c.) infolge Verlängerung der Diastole des Ventrikels; hierauf sank allmählich Q und die P verlangsamten sich (64—42); dieser Zustand endigte nach 7 Min. mit dem Stillstand des Herzens in der Diastole. Auf Hinzufügung von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit, trat eine volle Herstellung der P und eine teilweise der Q ein (3 c.c.).

Versuch 2.

Bei einer Lösung von **1 : 25 T.** trat in der ersten Minute eine starke Verlängerung der Diastole ein und die Q war gestiegen (3,2—6,5 c.c.), darauf verlangsamten sich die P von 46 auf 20 und Q sank. Nach Anwendung von Atropin war P = 44 und Q stieg. Eine hierauf durch das Herz durchströmende Arecolin-Lösung von **1 : 25 T.** im Lauf von 10 Min. blieb resultatlos (nur wurden die Q etwas grösser). Sogar eine Lösung von **1 : 4 T.** rief im Lauf von 15 Min. keine Verlangsamung der P hervor, weil die Vagusendigungen des Herzens durch Atropin paralysiert waren.

Hieraus geht hervor, dass die Hauptwirkung des Arecolin in der *Erregung der intrakardialen Endigungen der Nn. vagi* zu suchen ist.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das atropinisierte Herz einer Katze zeigte nach 6 Min. bei einer **1 : 12 M.** starken Arecolin-Lösung fast keine Verlangsamung der P (116—104), es trat nur eine Verstärkung der Herzkontraktion auf. Unmittelbar darauf liess ich eine Konzentration von **1 : 6 M.** im Lauf von 6 Min. durchströmen und fand dasselbe (P 104—96). Eine Konzentration von **1 : 3 M.**, die ich unmittelbar hierauf im Lauf von 7 Min. durchströmen liess, ergab eine geringe Verlangsamung der P (96—86), eine Abschwächung der Herzkontraktionen und eine geringe Arrhythmie. Das Einführen von Atropin durch die Kanüle beschleunigte die P nicht nur nicht, sondern es ergab eine Verlangsamung derselben auf 76.

Folglich ruft das Arecolin am atropinisierten Herzen nur eine sehr schwache Verlangsamung der P hervor, welche möglicher Weise von einer direkten Wirkung desselben auf den motorischen Apparat abhängt, und welche sich ausser in einer Verlangsamung der P, in einer Verstärkung der Herzkontraktionen bei Beginn der Wirkung kleiner Dosen, mit darauf



folgender Schwäche und Arrhythmie des herausgeschnittenen Herzens äussert.

Versuch 2.

Am Herzen einer Katze trat bei einer Lösung von **1 : 1 6/10 M.** sogleich eine starke Verlangsamung der P (102—40) ein. Nach 1 Min. entfernte ich das Gift, weil eine Arrhythmie und Schwäche der Herzkontraktionen eingetreten waren. Nach Normalzirkulation erholten sich die P sehr langsam. Nach Durchströmung einer Atropin-Lösung von **1 : 100 T.** betrugen die P sogleich 112, wurden schärfer und regelmässiger.

Versuch 3.

Bei der Wirkung einer Lösung von **1 : 1 6/10 M.** auf das Herz eines alten Kaninchens stellte sich im Lauf von 4 Min. eine äusserst starke Verlangsamung der P von 128 auf 10 und ein Sinken der Amplitude von 7 auf 1 mm. ein. Siehe Kurve N° 92. Nach Einführung durch die Kanüle von 1/2 milligr. Kurarin beschleunigten sich die P momentan auf 138, und nach weiteren 2 Min. auf 152; die Amplitude stieg dabei auf 9 mm., d. h. sie stieg höher, als normal vor Einführung des Giftes. Auf Normalzirkulation verlangsamten sich die P auf 124 und die Amplitude sank etwas (6 mm.). Siehe Kurve N° 93.

Versuch 4.

Bei einer Lösung von **1 : 6/10 M.** trat am Herzen eines Kaninchens plötzlich im Lauf der ersten Min. eine starke Verlangsamung der P, eine Schwäche der Kontraktionen und ein Stillstand des Herzens auf (P 136—0, Amplitude 8—0 mm.). Siehe Kurve N° 95. Auf Normalzirkulation stiegen die P sogleich auf 90, und nach 8 Min auf 128 und die Amplitude auf 7 mm. Siehe Kurve N° 96.

Diese Versuche beweisen anschaulich eine äusserst starke erregende Wirkung des Arecolin auf den intrakardialen Hemmungsapparat, die sich in einer hervorragend starken Verlangsamung, ja sogar im vollen Stillstand der Herztätigkeit äussert. Diese Zustände verschwinden augenblicklich auf Anwendung von Kurarin, welches, wie bekannt, den Hemmungsapparat des Herzens lähmt.

Versuch 5.

Ich verwendete hierzu das Herz einer jungen Katze und eine Lösung von **1 : 4/10 M.** Es trat eine plötzliche Verlangsamung der P von 128 auf 54 und eine scharfe Verstärkung der Kontraktionen ein; nach 2 Min. waren die P = 48. Auf das Durchströmen von Normalflüssigkeit beobachtete ich sehr starke, dabei unregelmässige Herzkontraktionen. Die P erholten sich äusserst langsam und waren erst nach 24 Min. auf 102 gestiegen. Der Zustand erhöhter Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates hält sich somit sehr lange Zeit auch nach Beendigung der Durchströmung einer Arecolin-Lösung.

Versuch 6.

Eine Lösung von **1 : 1 1/2 M.** auf ein unregelmässig pulsierendes, durch verschiedene Substanzen abgeschwächtes Herz einer Katze ergab eine Verlangsamung der P von 160 auf 108, wobei die Arrhythmie dieselbe blieb. Auf ein fast unmittelbar darauf folgendes Durchströmen einer Lösung von **1 : 1 2/10 M.** im Lauf von 6 Min., wurden die P nicht nur nicht langsamer, sondern beschleunigten sich von 108 auf 136. Hierauf liess



ich eine stärkere Arecolin-Lösung **1 : 400 T.** im Lauf von 12 Min. durchströmen, was eine Verlangsamung der P von 136 auf 48 zur Folge hatte. Ein neues Durchströmen einer Arecolin-Lösung von **1 : 100 T.** im Lauf von 10 Min. ergab eine starke Schwäche der Herztätigkeit und eine Verlangsamung der P auf 32.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass zur Erregung der intrakardialen Vagusendigungen, welche vorher schon sich im Zustand erhöhter Erregbarkeit befanden, ein bedeutend stärkerer Erreger nötig ist, als der, welcher die erste Erregung hervorrief: nach einer fast ebenso starken Arecolin-Lösung, als vorher fingen die P sogar an sich zu beschleunigen. Ausserdem sieht man hieraus, wie wenig giftig das Arecolin für das ausgeschnittene Herz ist.

Versuch 7.

Ich nahm das Herz einer Katze, welche vorher leicht chloroformiert war, und welches nicht besonders gut pulsierte (der rechte Ventrikel pulsierte gut, der linke schwach), P = 100. Auf eine Arecolin-Lösung von **1 : 100 T.** trat eine bedeutende Verstärkung der Herzkontraktionen und eine Verlangsamung der P, nach 4 Min. bis auf 50, ein; jedoch beschleunigten sich hierauf die P und stiegen nach 8 Min. bis auf 74. In der Voraussetzung, dass die Vagusendigungen im Herzen auf eine anhaltende Erregung eines in gleich starker Konzentration angewandten Giftes nicht reagieren würden, liess ich durch das Herz eine doppelt so starke Lösung des Giftes durchströmen, nämlich **1 : 50 T.**; die P verlangsamten sich jedoch durchaus nicht, sondern nahmen an Beschleunigung zu und erreichten nach 7 Min. eine Höhe von 104. Wahrscheinlich hat das Chloroform im gegebenen Fall die Sensibilität der intrakardialen Nervenendigungen stark abgestumpft, weil eine Arecolin-Lösung von 1 : 50 T. sogar einen Herzstillstand hervorrufen müsste, eine Lösung dagegen von 1 : 100 T. auf jeden Fall eine stärkere Verlangsamung der P zur Folge hätte. Dieser Versuch beweist unter andern, dass das vorherige Chloroformieren eines Tieres die Tätigkeit des herausgeschnittenen Herzens abschwächt und ausserdem den Experimentator irre leiten kann.

Versuch 8.

Bei einer Lösung von **1 : 50 T.** erfolgte am Herzen eines Kaninchens nach 2 Min. ein Stillstand der Herztätigkeit in der Diastole (P 122—0). Ich wartete hierauf 3 Min. und liess dann durch das Herz Normalflüssigkeit durchströmen, worauf P anfänglich auf 44 stieg, dann aber sich verlangsamte und nach 3 Min. auf 18 stand. So stark war im gegebenen Fall die Erregbarkeit der Vagusendigungen des Herzens erhöht. Auf Hinzufügung durch die Kanüle von 1 milligr. Atropin beschleunigten sich die P augenblicklich auf 140, worauf sie etwas langsamer wurden und auf 108 fielen.

Ein nochmaliges Durchströmen einer gleich starken Arecolin-Lösung (**1 : 50 T.**) ergab schon keine Verlangsamung der P, sondern nur eine bedeutende Verstärkung der Herzkontraktionen; die Ursache hiervon ist eine Lähmung des intrakardialen Hemmungsapparates durch das Atropin. 8 Min. nach diesem verlangsamten sich die P plötzlich auf 80 und blieben auf dieser Höhe im Laufe von 6 Min. Auf Normalzirkulation trat eine Beschleunigung der P nicht ein. Als Ursache dieser Verlangsamung der P ist wahr-



scheinlich die Wirkung des Arecolin auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens anzusehen.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor :

1) Arecolin *erregt* selbst in sehr schwacher Konzentration *in bedeutendem Masse den Hemmungsapparat* des ausgeschnittenen Warmblüterherzens.

2) Zu einer weiteren Erregung des schon erregten Hemmungsapparates bedarf es einer bedeutend stärkeren Arecolin-Lösung.

3) Arecolin übt auch einige Wirkung auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens aus, indem es denselben *anfänglich reizt, dann schwächt.*

4) *Die giftige Wirkung* des Arecolin auf den motorischen Apparat des Herzens *ist nicht gross,* da sogar eine starke Konzentration bei anhaltender Dauer bei einem geschwächten ausgeschnittenen Herzen keine Lähmung hervorrief.

5) Die Resultate der Versuche sind am *ausgeschnittenen Froschherzen* sowohl, als auch *am Herzen der Warmblüter* vollkommen *gleichlautend.*

6) *Als physiologisches Reagens* auf den intrakardialen Hemmungsapparat ist das Arecolin *besser, als die andern Stoffe* (ausserdem ist es billiger, als die andern Mittel dieser Gruppe und hält sich ausgezeichnet).

XXIV. — PILOCARPINUM HYDROCHL. (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Pilocarpin-Lösung von **1 : 1 1/2 M.** ergab nach 5 Min. eine Verlangsamung der P von 46 auf 29 und eine bedeutende Abschwächung der Herzkontraktionen : Q sank von 5,6 auf 2,7 c.c.; hierauf beschleunigten sich die P im Lauf von 7 Min. auf 38 und die Q stiegen auf 3,8 c.c. Nach Hinzufügung von 1/8 milligr. Atropin auf 50 c.c. der Pilocarpin-Lösung hob sich die Herztätigkeit bedeutend, besonders die Systole, sogar höher als normal; nach 5 Min. nämlich war die Quantität 9,6 c.c. bei P = 48. Im Lauf der nächsten 4 Min. sanken diese Ziffern etwas herab.

Neue wiederholte Durchströmungen von Pilocarpin in einer Lösung von **1 : 1 M.**— **1 : 4/10 M.** blieben resultatlos, weil das Herz vorher der Wirkung von Atropin ausgesetzt war.

Versuch 2.

P = 38, Q = 6 c.c. Bei einer Pilocarpin-Lösung von **1 : 20 T.** beschleunigten sich in der ersten Min. die P auf 44, die Q dagegen fiel auf 4 c.c. Im Lauf der zweiten Minute beobachtete ich eine starke Erweiterung der Vorhöfe, eine Arrhythmie und eine Peristaltik der Ventrikel, worauf Stillstand des Herzens in der Diastole eintrat. Auf Normalzirkulation gelang es mir nicht, eine genügende Herztätigkeit zu erzielen, wenngleich die P fast zur Norm sich erhoben d. h. auf 36. Die Systole der Ventrikel war so schwach, dass die Quantität nicht gemessen werden konnte, weil bei Eintritt eines



normalen Gegendrucks gegen die durch das Herz strömende Flüssigkeit die Herzkontraktionen fast ganz aufhörten. Bei Hinzufügung von 1 milligr. Atropin zu 50 c.c. Normalflüssigkeit besserten sich die Herzkontraktionen sogleich um ein Bedeutendes und die Q erreichte bald die Höhe von 7,5 c.c., die erweiterten Vorhöfe zogen sich zusammen, P jedoch blieb auf 38 in der Min. stehen, wie vorher auch. Hiernach blieb die Herztätigkeit gleich gut auch nach Durchströmung von Normalflüssigkeit ohne Atropin.

Bei wiederholtem Durchströmen durch dasselbe Herz verschiedener Pilocarpin-Lösungen von 1 : 50 T.—1 : 6 T. veränderten sich die P im Lauf von 35 Min. durchaus nicht (38), die Q dagegen sanken sehr allmählich von 7 c.c. auf 3,5 c.c. wobei während der ganzen Zeit eine leichte Arrhythmie zu beobachten war.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, dass das Pilocarpin *den Hemmungsapparat* des ausgeschnittenen Froschherzens *stark erregt*, so dass auf diese Weise bei einer Konzentration von 1 : 1/2 M. eine starke Verlangsamung der P, bei einer Lösung von 1 : 20 T. sogar in kurzer Zeit ein Stillstand der Herztätigkeit eintritt. Als bester Beweis für die Abhängigkeit der Verlangsamung der P von der Pilocarpinwirkung auf den intrakardialen Hemmungsapparat dient das Fehlen der Verlangsamung der P am vorher atropinisierten Herzen und ausserdem der Umstand, dass alle durch das Pilocarpin hervorgerufenen Erscheinungen sogleich verschwinden auf Hinzufügung von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit.

Das Pilocarpin wirkt aber ausser auf den Hemmungsapparat, auch noch *auf den motorischen* Apparat des ausgeschnittenen Herzens. So wurde in Versuch 2 auf Normalflüssigkeit die Zahl der Herzkontraktionen vollkommen wieder hergestellt, wogegen ihre Stärke fast o blieb; folglich kann man diese Schwäche der Herztätigkeit nicht allein als Folge einer Erregung der Vagusendigungen erklären, sondern muss noch eine direkte schädliche Wirkung des Pilocarpins auf den motorischen Apparat vermuten. Hierbei verursachte das Pilocarpin augenscheinlich keine anatomischen Veränderungen des Herzens, sondern war nur physiologisch wirksam. Es bedurfte nur der Hinzufügung einer unbedeutenden Quantität von Atropin zur Normalflüssigkeit d. h. einer Lähmung des durch Pilocarpin herabgesetzten motorischen Apparates, worauf die Energie der Herzkontraktionen nicht nur schnell hergestellt wurde, sondern sogar die vor dem Versuch existierende bedeutend übertraf. Das Auftreten der Peristaltik der Ventrikel, wie auch überhaupt der Arrhythmie dient ebenfalls als Beweis einer direkten Wirkung des Pilocarpins auf den motorischen Apparat des Herzens, weil die Entstehung der Peristaltik kaum durch eine Erregung, eine Lähmung oder Paralysis der Vagusendigungen erklärt werden kann.



Eine Verbesserung der Herztätigkeit am ausgeschnittenen Froschherzen auf Pilocarpin habe ich nicht beobachtet.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das Herz eines Kaninchens.

a) Bei einer Pilocarpin-Lösung von **1 : 1 M.** trat im Lauf von 2 Min. eine Verlangsamung der P von 136 auf 120 ein. Auf Normalzirkulation erholten sich die P auf 134 (4 Min.).

b) Eine Lösung von **1 : 1/2 M.** ergab nach 4 Min. eine Verlangsamung der P auf 110. Auf Normalzirkulation erholten sich die P bis auf 134 (7 Min.)

c) Bei einer Lösung von **1 : 1/3 M.** trat nach 3 Min. eine Verlangsamung der P auf 100 ein, dann stiegen die P nach weiteren 3 Min. auf 108. Nach Normalzirkulation erholten sich die P auf 132 (4 Min.).

d) Eine Lösung von **1 : 1/5 M.** zeigte im Lauf von 4 Min. eine Verlangsamung der P auf 72, eine Schwäche der Herzkontraktionen und eine Arrhythmie; nach weiteren 3 Min. waren die P = 86. Auf Normalzirkulation erholten sich die P auf 112 (11 Min.).

Dieser Versuch demonstriert klar die Wirkung kleiner Pilocarpindosen auf das Kaninchenherz. Von den schwächsten Konzentrationen 1 : 1 M. angefangen bis zu 1 : 1/3 M. inklusive verursacht das Pilocarpin nur eine schwache Erregung des Hemmungsapparates, welche zudem auf Normalzirkulation schnell verschwindet (eine reaktive Beschleunigung der P beobachtete ich nicht). Nur Konzentrationen des Pilocarpin von 1 : 1/5 M. rufen eine starke und nicht schnell vorübergehende *Erregung des Hemmungsapparates des ausgeschnittenen Herzens* hervor.

Versuch 2.

Ich bediente mich bei diesem Versuch des Herzens eines Kaninchens und einer Pilocarpin-Lösung von **1 : 100 T.** und fand nach 2 Min. eine Verlangsamung der P. des Herzens von 124 auf 100. Nach Einführung durch die Verbindungskanüle von 1/2 mgr. Kurarin erholten sich die P sogleich auf 126, verlangsamten sich aber wieder sogleich auf 104. Ein wiederholtes Einführen durch die Kanüle von 1/2 milligr. Kurarin verursachte eine starke Beschleunigung der P auf 178. Auf ein hierauf folgendes Durchströmen durch das Herz von Normalflüssigkeit fingen die Kontraktionen an, sich allmählich zu verlangsamen, wurden schwächer und unregelmässig.

Versuch 3.

Ich benutzte das Herz einer Katze, welches vorher wiederholt der Wirkung von Muskarin ausgesetzt war, und zuletzt auf eine Konzentration von Muskarin 1 : 33 T. fast nicht mehr reagierte. Eine Pilocarpin-Lösung von **1 : 40 T.** rief im gegebenen Fall eine starke Verlangsamung der P im Lauf von 5 Min. von 160 auf 68 hervor und ausserdem wurde die Herztätigkeit reguliert und verstärkt. Nach Einführung durch die Kanüle von 1/2 milligr. Atropin trat augenblicklich ein Steigen der P auf 103 ein, jedoch nach



4 Min. waren die P nur 88—92. Nach Durchströmung von Normalflüssigkeit besserte sich die Herztätigkeit schnell und die P stiegen auf 140, jedoch verlangsamten sie sich hierauf wieder und hielten sich 10 Min. lang ungefähr auf 108.

Versuch 4.

Ein wiederholtes Durchströmen einer Pilocarpin-Lösung von **1 : 100 T.** durch das im vorigen Versuch benutzte Herz ergab nach 10 Min. eine Verlangsamung der P auf 52 (von 108), eine Abschwächung der Kontraktionen und eine Arrhythmie. Auf Normalflüssigkeit stiegen die P nur auf 92, dagegen verschwand die Arrhythmie.

Versuch 3 beweist klar, dass der lange Zeit der Wirkung von Muskarin ausgesetzte intrakardiale Hemmungsapparat auf eine sehr starke Konzentration desselben zuletzt nicht desshalb nicht mehr reagiert, weil er gelähmt ist, sondern nur weil er die Empfindlichkeit für Muskarinreize verloren hat, denn von einem derselben Gruppe angehörigen andern Gifte, dem Pilocarpin, wird der Hemmungsapparat sogleich in einen Zustand stärkster Erregung versetzt. Oder sollten diese Gifte möglicherweise auf verschiedene Teile des intrakardialen Hemmungsapparates wirken?

Aus Versuch 4 sieht man die *lähmende Wirkung* des Pilocarpin *auf den motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter.

Versuch 5.

Ich nahm das Herz einer Katze, dessen Hemmungsapparat durch T^ra^ Digitalis paralysiert war und liess unmittelbar darauf eine Pilocarpin-Lösung von **1 : 20 T.** durchströmen, was fast keine Resultate ergab.

Die hier kurz wiedergegebenen Versuche stellen fest, dass *das Pilocarpin auf das ausgeschnittene Herz der Warmblüter ebenso wirkt als auf das Froschherz, nämlich es erregt den intrakardialen Hemmungsapparat und lähmt den motorischen.*

XXV. — MUSKARIN.

A) *Das Froschherz.*

α) *Muscarinum artif.* (GRÜBLER).

Versuch 1.

Auf eine Muscarin-Lösung von **1 : 1 $^1/_2$ M.** trat nur eine Verlangsamung der P von 52 auf 42 ein. Als ich nach 6 Min. 1 milligr. Atropin zum Gift hinzufügte, so trat fast keine Beschleunigung der P auf (P = 44), d. h. das Muskarin übte in obiger Lösung keine besonders erregende Wirkung auf den intrakardialen Hemmungsapparat aus.

Versuch 2.

a) Auf eine Lösung von **1 : 800 T.** trat nach 2 Min. eine Verlangsamung der P von 46 auf 28 ein, während Q von 8 auf 5 c.c. sank, dabei erweiterten sich die Vorhöfe stark und der Herzventrikel befand sich fast die Zeit über in der Diastole, weil die Systole

eine unvollkommene war; nach 4 Min. jedoch gelangte das Herz zu seinem früheren Zustand (P = 44, Q = 8,1 c.c.).

b) Bei Durchströmung einer Muskarin-Lösung von **1 : 400 T.** durch dasselbe Herz änderten sich im Lauf von 8 Min. die Funktionen desselben fast garnicht.

c) Ein unmittelbar hierauf folgendes Durchströmen von Konzentrationen **1 : 200 T.** und **1 : 130 T.** ergab im Lauf von 7 Min. eine allmähliche Verlangsamung der P auf 34 und ein Sinken der Q auf 3 c.c. Diese Veränderung der Herztätigkeit hängt von einer Ermüdung des Herzens und Erschlaffung des motorischen Apparates desselben, nicht aber von einer Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates ab, was durch die Resultatlosigkeit bei Durchströmen von Normalflüssigkeit durch das Herz, sowie bei Hinzufügung von Atropin bewiesen wird.

Versuch 3.

Eine Muskarin-Lösung von **1 : 400 T.** ergab an einem atropinisierten Herzen keine Veränderungen.

Versuch 4.

Auf das Durchströmen einer Lösung von **1 : 100 T.** entstand nach 5 Min. eine Verlangsamung der P von 38 auf 30 und ein Sinken der Q von 6,1 auf 4,6 c.c.; hierauf trat eine Beschleunigung der P und Steigen der Q ein, ein Zustand der auch blieb nach unmittelbar darauf folgendem Durchströmen einer noch stärkeren Lösung von **1 : 50 T.**

Versuch 5.

a) Eine Lösung von **1 : 5 M.** ergab im Lauf von 4 Min. nur ein Sinken der Q von 4,8 auf 4 c.c.

b) Ein unmittelbar darauf folgendes Durchströmen mit einer Lösung von **1 : 2 1/2 M.** verursachte ein Steigen der Q. Anwendung von Normalflüssigkeit blieb ohne Erfolg.

c) Eine Lösung von **1 : 1 2/3 M.** zeigte keine Wirkung.

d) Auf ein unmittelbar darauffolgendes Durchströmen mit einer Lösung von **1 : 100 T.** im Lauf von 9 Min. entstand eine geringe Verlangsamung der P (30—26) und ein Sinken der Q (4,8—2,5 c.c.); wobei hauptsächlich die Systole des Ventrikels abgeschwächt war. Auf Normalzirkulation trat ein Steigen der Q auf 4,5 c.c. ein.

e) Zuletzt liess ich eine Lösung von **1 : 10 T.** durchströmen, welche nach 3 Minuten einen Herzstillstand in der Diastole hervorrief. Nach Hinzufügung von Atropin (2 mgr.) zu derselben Lösung von Muskarin erholte sich die Herztätigkeit (P = 30, Q = 3 c.c.).

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Muskarin der Fabrik GRÜBLER eine schwache, aber charakteristische Wirkung hat. Uebrigens kann die Ursache hievon z. T. darin liegen, dass das Präparat verdorben war, denn es zersetzt sich ungemein schnell. Ein typischer Herzstillstand in der Diastole trat nur auf sehr starke Konzentrationen (1 : 10 T.) ein, wogegen schwache Lösungen zuweilen nur eine Verlangsamung der P hervorriefen. Jedenfalls ist eine erregende Wirkung dieses Muskarinpräparates auf den intrakardialen Hemmungsapparat sicher vorhanden.

β) *Muscarinum hydrochloricum* (1).

Versuch 6.

Eine Lösung von 1 : 75 T. ergab im Lauf von 13 Min. ein allmähliches Fallen der Q von 4 c.c. auf o und eine Verlangsamung der P von 36 auf 20. Auf Hinzufügung von Atropin stiegen die Q auf 3,6 c.c., die P dagegen auf 26. Eine Beimischung von Kurarin blieb erfolglos.

Versuch 7.

Bei einer Lösung von 1 : 30 T. trat nach 10 Min. eine Verlangsamung der P von 24 auf 16 ein und Q sank von 8,4 auf 2,7 c.c. Nachdem ich das Äussere des Herzens mit 4 Tropfen einer 0,1 % Atropin-Lösung befeuchtet hatte, wurden seine Kontraktionen sogleich bedeutend besser, und nach 7 Min. hatte sich die Herztätigkeit vollkommen erholt. P. = 24, Q = 8 c.c.

Dieses Muskarin ergab also unter den gegebenen Versuchsbedingungen auffallender Weise eine stärkere Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens als auf den Hemmungsapparat, da die Abschwächung der Herzkontraktionen deutlicher hervortrat, als die Verlangsamung.

γ) Zum Vergleich der Resultate, versuchte ich noch *das frisch aus Pilzen gewonnene Muskarin* (2).

Versuch 8.

Nach 20 Min. trat eine Verlangsamung der P von 28 auf 12 und ein Sinken der Q von 4 c.c. auf o ein.

Versuch 9.

Dieser Versuch ergab fast dieselben Resultate.

Auf Anwendung der Muskarine β und γ trat also kein typischer Herzstillstand des Froschherzens in der Diastole ein, sondern nur eine Verlangsamung der P.

Da alle drei (3) von mir untersuchten Muskarine nicht vollkommen typisch wirkten, d. h. keinen völligen Reizungsstillstand in Diastole herbeiriefen, so nahm ich an, dass die Ursache hiervon nicht im Muskarin selbst, sondern in der Technik der Versuche liegt.

Zur Kontrolle meiner Voraussetzung spritzte ich 1 1/2 milligr. Muskarin. hydrochl. (BÖHM) in die Regio lymphatica des rechten Schenkels eines Frosches, dessen Herz

(1) Dieses Praeparat erhielt ich aus dem Laboratorium des Geheimrat R. BÖHM durch die Liebenswürdigkeit von Professor W. STRAUB.

(2) Erhalten von Prof. KOBERT; Konzentration nicht bekannt, aber gering.

(3) Leider hatte während der Zeit meiner Versuche die Fabrik MERCK kein Muskarin vorrätig; dieses Muskarin soll, wie es heisst, vollkommen typisch wirken.



vorher freigelegt worden war, ein; sogleich trat eine Verlangsamung der P ein, wobei die Systole allmählich schwächer wurde, und das Herz sich die meiste Zeit in der Diastole befand; 5 Min. später stand das Herz dauernd still in starker Diastole.

Um eine Teilname des Zentralnervensystems am Stillstand zu beseitigen, trennte ich den Kopf des Frosches ab und zerstörte mit einer Sonde das Rückenmark; jedoch blieb der Herzstillstand bestehen. Nach Aufträufelung von 2 Tropfen einer 0,5 % Kurarin-Lösung, blieb der Herzstillstand immerhin bestehen. Nach Aufträufelung von 2 Tropfen einer 0,1 % Atropinlösung fing das Herz nach 1/2 Min. an stark und schnell zu pulsieren und nach 10 Min. waren die P = 44.

Es geht also aus diesem Versuch hervor, dass das Muskarin (Böhm) am nicht ausgeschnittenen Froschherzen einen typischen Stillstand desselben in der Diastole hervorrufen kann und zwar infolge einer Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates; folglich beruht die Ursache des Nichteintretens eines Herzstillstandes beim ausgeschnittenen Herzen in der Technik des Versuchs und nicht im Muskarin selbst.

Derselbe Versuch beweist, dass das Atropin diejenigen Teile des Hemmungsapparates des Froschherzens paralysiert, welche durch das Muskarin erregt werden; das Kurarin dagegen scheint bei äusserlicher Anwendung die übrigen Teile desselben zu paralysieren. Denselben Versuch mit freigelegtem Froschherzen stellte ich mit dem Muskarin von Grübler an, erzielte aber keinen Herzstillstand, sondern nur eine Verlangsamung der P von 52 auf 36, und das erst nach 23 Min. Die mit diesem Präparat am ausgeschnittenen Froschherzen erhaltenen Misserfolge, müssen also ausser in der Technik des Versuches, auch noch in der Zersetzung des Präparates gesucht werden, welches zu den Versuchen nicht gleich nach Erhaltung desselben aus der Fabrik angewandt wurde.

Somit beruht die Wirkung des Muskarin am ausgeschnittenen Froschherz, welche bei Anwendung des Williams'schen Apparates beobachtet wird, in einer *Erregung des sogenannten intrakardialen Hemmungsapparates*, den sich bekanntlich die einen als Ganglienzelle, die anderen muskulär vorstellen, und möglicherweise in einer Depression des motorischen Apparates, was *in einer Verlangsamung der Pulsationen* (selten Stillstand in der Diastole) und in einem Sinken der Quantität seinen Ausdruck findet, wobei die Kontraktionen des Herzmuskels während des Systole kleiner werden, die Erweiterung dagegen während der Diastole zunehmen. Auf sehr starke Konzentrationen von Muskarin kann zuweilen ein Stillstand des ausgeschnittenen Herzens in Diastole eintreten.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

α) *Muscarinum artif.* (GRÜBLER) (1).

Versuch 1.

Das Herz einer jungen Katze.

a) Auf eine Muskarin-Lösung von **1 : 1 M.** erfolgte in der ersten Min. eine starke Verlangsamung der P von 160 auf 126; im Lauf der nächsten 2 Min. beobachtete ich eine leichte Arrhythmie, eine Verlängerung der Diastole und eine Verlangsamung der P auf 100; dieser Zustand hielt im Lauf von 4 Min. an. Ein Durchströmen von Normalflüssigkeit im Lauf von 10 Min. konnte die P kaum verbessern (P = 106).

b) Durch dasselbe Herz liess ich eine Muskarin-Lösung von **1 : 1 M.** im Lauf von 14 Min. durchströmen, wobei sich die P auf 76 verlangsamten. Auf Normalflüssigkeit erholten sich die P im Lauf von 5 Min. auf 108.

c) Eine Lösung von **1 : 1/2 M.** ergab im Lauf von 11 Min. keine Resultate.

d) Eine Lösung von **1 : 1/5 M.** blieb im Lauf von 4 Min. resultatlos : das Herz pulsierte regelmässig, stark und ebenso schnell. Auf Normalflüssigkeit im Lauf von 2 Min. blieb derselbe Zustand.

e) Eine Lösung von **1 : 1/10 M.** hatte im Lauf von 6 Min. dieselben Erfolge. Auf Normalflüssigkeit beschleunigten sich die P plötzlich auf 136, auf welcher Zahl sie im Lauf von 8 Min. stehen blieben.

f) Eine Lösung von **1 : 50 T.** ergab nach 3 Min. eine Verlangsamung der P auf 110 und eine Arrhythmie. Auf Normalflüssigkeit im Lauf von 7 Min. beschleunigten sich die P auf 160.

g) Um zu bestimmen, ob die Beschleunigung der P von einer Lähmung des intrakardialen Hemmungsapparates abhängen, liess ich durch dasselbe Herz eine Muskarin-Lösung von **1 : 30 T.** durchströmen. Zuerst trat eine geringe Verlangsamung der P auf 148 und eine Arrhythmie ein, doch nach 2 Min. waren die P wieder 160 und blieben so im Lauf von 4 Min. Auf Normalflüssigkeit veränderte sich die Herztätigkeit nicht.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Muskarin keine kumulative Wirkung hat; im Gegenteil erfordert der durch Muskarin erregte intrakardiale Hemmungsapparat zu einer weiteren Erregung eine grössere Dosis von Muskarin. Anfänglich erzielte ich auf wiederholtes Durchströmen von kleinen Muskarin-Dosen keinen besonderen Effekt, weil der intrakardiale Hemmungsapparat die Zeit über sich in einem gewissen Erregungszustand befand und auf kleine Schwankungen der Konzentration desselben Erregers fast unempfindlich war. Auf starke Dosen Muskarin (GRÜBLER) erhielt ich zuletzt jedoch einigen Effekt.

(1) Wurde angewandt bald nach Erhalten aus der Fabrik.

β) *Muscarinum hydrochl.*

Versuch 2.

Das Herz eines Kaninchens. P = 116.

a) Auf eine Muskarin-Lösung von **1 : 200 T.** trat plötzlich ein Herzstillstand ein (siehe Kurve N° 98), und nach 1 Min. stellten sich sehr schwache Kontraktionen 36 in der Min. ein. Nach Einführung durch die Verbindungskanüle von 1 1/2 milligr. Kurarin beschleunigten sich die P sogleich auf 160 ungeachtet dessen, dass dieselbe Muskarin-Lösung durchströmte (siehe Kurve N° 99). Auf Normalflüssigkeit war P = 120.

b) Eine Lösung von **1 : 500 T.** verlangsamte sogleich die Pulsation auf 76, auf welcher Zahl sie sich im Lauf von 4 Min. hielt. Ich führte durch die Kanüle 1/2 milligr. Kurarin ein, worauf sich die P plötzlich wieder auf 160 beschleunigten. Auf Normalzirkulation waren die P anfänglich 120, aber nachher dauernd 160.

c) Um zu prüfen, ob diese Beschleunigung der P von einer Lähmung des Hemmungsapparates abhängt, liess ich wiederholt eine Muskarin-Lösung von **1 : 800 T.** durchströmen. Wieder trat eine Verlangsamung der P von 160 auf 96 auf, was ein Beweis davon ist, dass der intrakardiale Hemmungsapparat nicht gelähmt war; eine geringere Verlangsamung der P ist wahrscheinlich nur durch eine schwächere Konzentration des Muskarin zu erklären.

Nach Einführung durch die Kanüle von 1/2 milligr. Kurarin erhielt ich ungeachtet eines gleichzeitigen Durchströmens einer Muskarin-Lösung eine starke Beschleunigung der P, nämlich auf 200 in der Min. und eine Arrhythmie. Diese Beschleunigung sowohl, als auch die Arrhythmie verschwanden nicht auf das Durchströmen von Normalflüssigkeit durch das Herz im Lauf von 1 hin.

Es gelang mir somit, in diesem Versuch die typische Wirkung des Muskarins zu beobachten, d. h. *einen kurz andauernden Herzstillstand in der Diastole mit darauffolgender starker Verlangsamung der Pulsation, was von einer starken Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates durch Muskarin abhängt.* Das Kurarin paralysiert bei Einführung in die Koronargefässe die Wirkung des Muskarin vollkommen, da es nicht nur eine Erholung der P, sondern auch eine starke Beschleunigung derselben bewirkt.

XXVI. — NIKOTIN.

A) *Das Froschherz.*

α) *Nicotinum hydrochl. cryst. alb.* (MERCK).

Versuch 1.

a) P = 46, Q = 7,5 c.c. Ich benutzte eine Nikotin-Lösung von **1 : 100 T.**, worauf nach 2 Min. eine Verlangsamung der P auf 38 und ein Sinken der Q auf 4,7 c.c. eintrat; dementsprechend stellten sich eine Schwäche der Kontraktionen der Ventrikel des Herzens und eine Erweiterung der Vorhöfe ein. Hierauf beobachtete ich eine allmähliche



Beschleunigung der P und ein Steigen der Q, eine Verstärkung der Systole(1) und ein Zusammenschrumpfen der Vorhöfe; nach 4 Min. waren die P = 52, die Q = 9 c.c. d. h. grösser als normal. So war das Herz 4 Min. lang tätig, worauf ich Normalflüssigkeit durchströmen liess : P = 46, Q = 8,8 c.c.

Hieraus ist ersichtlich, *dass das Nikotin anfänglich den intrakardialen Hemmungsapparat erregte, worauf eine Lähmung desselben eintrat.* Dann aber wirkte es wahrscheinlich ausserdem *auch auf den motorischen Apparat*, und zwar günstig, da die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens auf eine Wirkung von Nikotin besser wurde, als sie normal war.

b) Um die Frage zu entscheiden, ob der intrakardiale Hemmungsapparat wirklich gelähmt war, liess ich noch einmal eine Nikotin-Lösung in stärkerer Konzentration, nämlich **1 : 50 T.** durchströmen. Weil im Lauf von 8 Min. die P sich fortwährend auf 46 hielten, so war also der Hemmungsapparat nicht mehr erregbar. Die Wirkung des Nikotin auf den motorischen Apparat dagegen trat ein und äusserte sich in einer Peristaltik des Ventrikels, in einer Erweiterung der Vorhöfe und in einem Sinken der Q auf 7 c.c. Diese Veränderungen des motorischen Apparates waren wahrscheinlich konstante, weil auf Normalzirkulation die Herztätigkeit nicht gebessert wurde, sondern sich progressiv verschlechterte (P = 40, Q = 6,4 c.c.).

Nikotin in einer Konzentration von 1 : 100 T. kann also *die Tätigkeit* des ausgeschnittenen Froschherzens *etwas verstärken*, wogegen eine Konzentration von 1 : 50 T. dieselbe *abschwächt.*

c) Ich liess weiter Lösungen von Nikotin in Konzentrationen von **1 : 25 T.** bis **1 : 8 T.** 20 Min. lang durchströmen, worauf eine allmähliche Abschwächung der Herztätigkeit eintrat, die sich in einem Sinken der Q auf 2 c.c. und der P auf 36 äusserte. Der Hemmungsapparat war hierbei durchaus nicht beteiligt, da die Hinzufügung von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit die früheren Erscheinungen durchaus nicht veränderte.

Normalflüssigkeit verbesserte die Herztätigkeit wenig, Strophanthin dagegen merklich (Q = 4,6 c.c.).

Versuch 2 und 3.

Eine Lösung von **1 : 10 T.** bezw. eine solche von **1 : 5 T.** ergaben nichts neues; ganz besonders bewirkten sie anfänglich keinen Herzstillstand, sondern nur ein allmähliches Sinken der Q und P. Es ist möglich dass *starke Konzentrationen* von Nicotin. hydrochl. nur *auf den motorischen Apparat des Herzens* eine Wirkung ausüben.

β) *Nicotinum tartaricum cryst.* (MERCK).

Versuch 4.

Eine Lösung von **1 : 10 T.** verursachten nur eine Verbesserung der Herztätigkeit, dagegen trat auf eine Lösung von **1 : 5 T.** sogleich ein Stillstand der Ventrikel in der

(1) Bei Einstellung der Durchströmung bleibt der Ventrikel in einem stark kontrahierten Zustand.



Diastole ein, wogegen die Vorhöfe 45 mal in der Minute pulsierten; nach 2 Min. fing auch der Ventrikel schwach zu pulsieren an (42). Auf Normalflüssigkeit wurde die Herztätigkeit vollkommen wieder hergestellt.

Es war dieses also ein für das Nikotin typischer *diastolischer Herzstillstand,* der von einer *starken Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates* abhängt.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Nicotinum hydrochl. cryst. (MERCK).

Versuch 1.

Am Herzen einer Katze rief eine Lösung von 1 : 100 T., die ich im Lauf von 5 Min. durchströmen liess, anfänglich plötzlich eine bedeutende Beschleunigung der P von 104 auf 140 und eine Verstärkung der Energie der Herzkontraktionen hervor, darauf stellte sich eine sehr allmähliche Verlangsamung der P auf 82 ein; auf Normalflüssigkeit wurde die Herztätigkeit nicht wieder hergestellt.

Versuch 2.

Am Herzen eines Kaninchens fand ich auf ein 5 Min. lang dauerndes Durchströmen einer Lösung von 1 : 100 T. anfänglich eine Beschleunigung der P von 88 auf 112 und eine Verschärfung der Herzkontraktionen, worauf eine Verlangsamung der P auf 90 und eine Arrhythmie eintrat.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass ein und dieselbe Konzentration von Nikotin am ausgeschnittenen Herzen sowohl der Fleisch- als auch der Grasfresser ein und dieselben Wirkungen hervorrufen kann, nämlich bei fehlender Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates eine Abschwächung des motorischen Um mich über die Wirkung des Nikotins auf die Frequenz der Herzkontraktionen zu orientieren, stellte ich eine Reihe von Versuchen an atropinisierten Herzen an, d. h. ich schloss auf solche Weise eine Teilnahme der intrakardialen Endigungen der Nn. vagi aus.

Versuch 3.

Das atropinisierte Herz eines Kaninchens zeigte auf eine 5 Min. lang durchströmende Lösung von 1 : 100 T. ganz dieselben Erscheinungen, wie auch früher, nämlich : anfänglich eine Beschleunigung der P von 68 auf 92 und dann eine allmähliche Verlangsamung auf 48.

Versuch 4.

Das atropinisierte Herz eines gefallenen Kaninchens zeigte bei einer Lösung von 1 : 100 T. fast dasselbe + eine Vergrösserung der Amplitude. Siehe Kurve N° 109.

Versuch 5.

Am Herzen eines Kaninchens, das auf Eis gelegen, fand ich bei einer Lösung von 1 : 50 T., 7 Min. lang durchgelassen, anfänglich eine Beschleunigung der P von 104



auf 200, sodann eine allmähliche Verlangsamung auf 100 und eine starke Abschwächung der Kontraktionen. Auf Normalflüssigkeit und Massage wurde die Herztätigkeit nicht besser.

Versuch 6.

Das nicht atropinisierte geschwächte Herz einer alten fetten Katze ergab nach 6 Min. langer Durchströmung einer Lösung von **1 : 50 T.** anfänglich eine Verbesserung der Herztätigkeit und eine Beschleunigung der P von 72 auf 128 (siehe Kurve No 105), dann eine Abschwächung und Verlangsamung der P auf 28 und nach einer Min. einen Herzstillstand.

Auf solche Weise bestätigten die von mir angestellten veränderten Versuche die früher erhaltenen Resultate, nämlich ein Fehlen der zu Anfang eintretenden Verlangsamung der P, d. h. einer Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates; statt dessen trat eine anfängliche Beschleunigung der P mit Verstärkung der Kontraktionen und eine darauffolgende Verlangsamung der P und Abschwächung der Herztätigkeit, sogar bis zum Stillstand desselben ein, was wahrscheinlich von einer direkten Wirkung des Nikotins auf den motorischen Apparat des Herzens abhängt. Ausserdem beobachtete ich eine Verbesserung des Flüssigkeitstroms in den Koronargefässen, d. i. Q. wird grösser.

In Anbetracht des soeben Gesagten, stieg in mir der Gedanke auf, ob schwache Konzentrationen von Nikotin die Herztätigkeit etwa verstärken würden; ich stellte deshalb folgenden Versuch an.

Versuch 8.

Ich benutzte das geschwächte, nicht regelmässig pulsierende Herz einer Katze und eine Nikotin-Lösung von **1 : 200 T.** Im Lauf von 6 Min. hatte sich die Zahl der Kontraktionen durchaus nicht geändert, dagegen war eine bedeutende Veränderung in der Herzaktion eingetreten, nämlich: die Arrhythmie schwand und die Amplitude vergrösserte sich fast um das 3 fache. Siehe Kurve No 102. Das Nikotin kann also bei direkter Wirkung desselben auf das Herz in kleinen Dosen die geschwächte Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens regulieren und heben.

Versuch 9.

Um die Wirkung einer toxischen Dsis von Nikotin zu beobachten, liess ich auf das unregelmässig pulsierende ausgeschnittene Herz einer Katze eine Nikotin-Lösung von **1 : 10 T.** im Lauf von 5 Min. einwirken. Anfänglich verbesserte sich der Rhythmus und die Amlitude stieg um das Doppelte (siehe Kurve 107); hierauf fing die Amplitude allmählich zu sinken an. Die Pulsation wurde nicht beschleunigt, sondern fing an sich allmählich zu verlangsamen. Augenscheinlich ist also eine Lösung von 1 : 10 T. Nikotin für das ausgeschnittene Herz der Warmblüter eine toxische.

Bei Zusammenstellung der Versuche am ausgeschnittenen *Froschherzen* und demjenigen *der Warmblüter*, sehen wir *in der Wirkung des Nikotins einen grossen Unterschied.*



Am Froschherz äussert sich die Wirkung schwacher Nikotin-Konzentrationen in erster Linie und hauptsächlich auf den intrakardialen Hemmungsapparat (zuerst Erregung und dann Lähmung desselben). Am Herzen der Warmblüter dagegen bleibt bei direkter Wirkung des Nikotins der intrakardiale Hemmungsapparat bei Seite (1); es reagiert hauptsächlich der motorische Apparat, indem anfänglich eine Erhöhung, dann eine Erschlaffung und bei starken Konzentrationen sogar eine Lähmung der Herzaktion eintritt; ausserdem wird gewöhnlich der Rhythmus reguliert. Die fast regelmässig beobachtete Beschleunigung der P am Anfang der Nikotinwirkung muss als erregende Wirkung desselben auf den Beschleunigungsapparat des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter aufgefasst werden.

Auf solche Weise kann das Nikotin in Anbetracht seiner direkten Wirkung auf das Herz nicht mit dem Pilocarpin, Arecolin und anderen völlig gleich gestellt werden.

XXVII. — ACONITINUM CRYST. (GEHE) (2).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Eine Lösung von 1 : 1 1/2 M. Akonitin rief im Lauf von 7 Min. an der Herztätigkeit keine Veränderungen hervor.

Versuch 2.

Eine Lösung von 1 : 750 T., im Lauf von 19 Min. angewandt, ergab anfänglich eine bedeutende Verschärfung der Systole und dementsprechend ein Steigen der Quantität von 6 auf 7,5 c.c., und dann ein Aufhören der Pulsation der Vorhöfe, eine Peristaltik des Ventrikels und eine doppelte Kontraktion desselben (P = 56 oder 28), wobei die zweite Kontraktion immer bedeutend schwächer war, als die erste; im gleichem Verhältniss hiemit sanken plötzlich auch die Q auf die Hälfte (3,9 c.c.) und zuletzt trat ein Herzstillstand ein. Ein lange währendes Durchströmen des Herzens mit Normalflüssigkeit blieb resultatlos, während das Durchströmen einer Lösung von Strophanthinum puriss. in einer Konzentration von 1 ; 100 T. bald eine normale Herztätigkeit hervorrief.

Das Akonitin ruft also auf das ausgeschnittene Froschherz schon in sehr verdünnter Lösung eine toxische Wirkung hervor, wobei es auf die intrakardialen Endigungen der Nervi vagi keine erregende Wirkung ausübt; eine Verlangsamung der Pulsation beobachtete ich nicht. Stro-

(1) Bei Versuchen mit Nikotin auf ganze Tierkörper, wirkt dasselbe möglicher Weise auf den Nerv. vagus zentral.

(2) Gelöst in destilliertem Wasser, welches mit Salzsäure soweit angesäuert ist, um die Base zu lösen.



phanthin kann demnach den auf Akonitin eintretenden Herzstillstand vollkommen beseitigen und regelmässiges Schlagen wieder herstellen.

Versuch 3.

Eine Lösung von 1 : 500 T. ergab nach 12 Min. eine geringe Beschleunigung der P (34—30), eine bedeutende Verstärkung der Systole und eine Verkleinerung der Diastole des Ventrikels, eine Verbreiterung und einen Stillstand der Pulsation der Vorhöfe; dann eine Peristaltik und Stillstand des Ventrikels in der Systole. Ein Steigen der Q beobachteteich nicht. Auf Anwendung von Normalflüssigkeit oder Koffein wurde die Herztätigkeit nicht wieder hergestellt.

Die Verstärkung der Systole und die Verkleinerung der Diastole beweisen, dass das Akonitin *den Widerstand der Muskulatur des Froschherzens gegen das Ausgedehntwerden verstärkt,* oder, was dasselbe ist, *die Erweiterungsfähigkeit desselben verringert.*

Die *Peristaltik* des Ventrikels nach Akonitin ist eine ganz besondere, die ich bei keinem andern von mir untersuchten Präparat beobachtet habe, nämlich : *Der Ventrikel nimmt die Form einer Maulbeere* an, d. h. er ist scheinbar bedeckt mit kleinen kugelformigen Erhöhungen. Sie treten auf und verschwinden auch wieder; ihr Auftreten fällt gewöhnlich mit der Diastole des Ventrikels zusammen.

Versuch 4.

Auf eine Lösung von 1 : 100 T. beobachtete ich im Lauf von 8 Min. eine bedeutende Verstärkung der Systole des Ventrikels, eine Verkleinerung der Diastole, eine geringe Beschleunigung der P (48—60), dieselbe charakteristische Peristaltik des Ventrikels und einen Herzstillstand in der Systole. Normalflüssigkeit und eine Atropin-Lösung von 1 : 50 T. konnten die Herztätigkeit nicht wieder herstellen.

Versuch 5.

Auf eine Lösung von Akonitin + Atropin $\bar{aa}$ in einer Konzentration von 1 : 50 T. wurde im Lauf von 6 Min. die Systole des Ventrikels stärker; nach weiteren 2 Min. trat eine Beschleunigung der P auf 52 (von 35) ein, dann eine starke Peristaltik und ein Stillstand des Ventrikels; die Vorhöfe pulsieren weiter 78 Mal in der Min. Bei Durchströmung mit Normalflüssigkeit beobachtete ich die Zeit über eine starke Peristaltik des Ventrikels, sodass die einzelnen Kontraktionen desselben nicht zu zählen waren.

In diesem Versuche traten dieselben Erscheinungen auf, wie in dem vorhergehenden, ungeachtet der gleichzeitigen Anwendung von Atropin, was eine Teilnahme der Vagusendigungen hier ausschliesst.

Auf Grund der angeführten Versuche darf man folgendes annehmen :

An den Erscheinungen, die nach Akonitin beobachtet werden, *haben die intrakardialen Endigungen der Nn. vagi* nach meinen Versuchen im Gegen-



satz zu anderen Autoren wahrscheinlich *keinen Anteil*, weil das Atropin das durch Akonitin hervorgerufene Bild bei mir nicht veränderte.

Der beobachtete *Herzstillstand ist keine endgültige Lähmung des Herzmuskels*, weil Strophanthin die Herztätigkeit vollkommen wieder herstellt.

Er bleibt uns folglich nur übrig alles als direkte Wirkung des Akonitins *auf die motorischen Apparate des Froschherzens* zu erklären : *Die Verstärkung der Systole* hängt wahrscheinlich von einer direkten *Erregung* derselben durch Akonitin, der *Stillstand* von ihrer *Depression* ab; die charakteristische, interessante *Peristaltik* des Ventrikels entsteht vielleicht durch eine *partielle Schwächung* der motorischen Apparate durch Akonitin

Strophanthin erregt den durch Akonitin untätig gemachten Herzmuskel, welcher deshalb anfängt sich wieder zu kontrahieren (Versuch 2). Wenn dem so ist, so vermag das Koffein folglich den Herzmuskel zur Tätigkeit nicht anzuregen. (Vers. 3.)

Wenn aber die motorischen Apparate als Ganglien gedacht werden und das Akonitin sie nicht nur schwächt, sondern endgültig gänzlich lähmt, so folgt aus meinen Versuchen, dass das Herz auch ohne diese Nervenganglien ausgezeichnet pulsieren kann. Bekanntlich giebt es hervorragende Physiologen, welche die Gangliennatur der motorischen Apparate des Herzens ganz in Abrede stellen. Ich stimme diesen bei.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Ich benutzte das Herz einer Katze und eine Akonitin-Lösung von **1 : 20 T.**, die im Lauf von 5 Min. auf das Herz keine Wirkung hatte.

Versuch 2.

Am Herzen einer alten Katze beobachtete ich auf eine Lösung von **1 : 10 M.** nach 8 Min. eine allmählich stark zunehmende Beschleunigung der Pulsation von 100 auf 200 und eine Arrhythmie.

Bei Durchströmung von Normalflüssigkeit waren die P = 204—192; auf Einführung durch die Kanüle von 1 milligr. Atropin beschleunigten sich die P auf 240; bei weiterer Durchstömung von Normalflüssigkeit fielen die P im Lauf von 7 Min. auf 194.

Dieser Versuch beweist auf jeden Fall, dass die auf Akonitin eintretende Beschleunigung der Herzpulsation in diesem Falle nicht von einer Lähmung der intrakardialen Endigungen des Nervus vagus abhängt, denn, wenn diese Endigungen gelähmt wären, so würde auf Atropin keine so starke Beschleunigung der Pulsation eintreten.



Versuch 3.

Das Herz einer jungen Katze zeigte bei einer Akonitin-Lösung von **1 : 10 M.** im Lauf von 9 Min. zuerst eine geringe Verstärkung der Herzkontraktion, sodann eine sehr allmähliche Beschleunigung der P von 90 auf 200 und eine Arrhythmie. Auf Normalzirkulation trat ganz allmählich eine Verlangsamung der P im Lauf von 6 Min. auf 124 ein; ein Hinzufügen von Atropin durch die Kanüle blieb resultatlos.

Versuch 4.

Am abgeschwächten Herzen einer Katze fand ich bei einer Lösung von **1 : 5 M** im Lauf von 10 Min. anfänglich eine unbedeutende Verstärkung der Herzkontraktion und eine Verlangsamung der P von 86 auf 66, darauf eine Abschwächung der Kontraktionen und eine allmähliche Beschleunigung der P auf 112; auf Durchströmen von Normalflüssigkeit beschleunigten sich die P in den ersten 2 Min. noch etwas (auf 120 — Nachwirkung), dann aber fingen sie an sich zu verlangsamen und es trat eine starke Arrhythmie ein.

Versuch 5.

Um die Ursache der anfänglich auftretenden Verlangsamung der Pulsation zu erklären, liess ich eine Akonitin-Lösung in derselben Konzentration (**1 : 5 M.**) im Lauf von 9 Min. durch ein stark atropinisiertes Herz eines Kaninchens durchströmen. Die Erscheinungen waren jedoch dieselben : anfänglich eine Verstärkung der Kontraktionen und eine Verlangsamung der P von 124 auf 108, dann eine Abschwächung der Kontraktionen und eine Beschleunigung der P auf 148; bei Durchströmen von Normalflüssigkeit stieg die Beschleunigung der P nach 2 Min. auf 192, worauf eine starke Arrhythmie « Wühlen und Wogen » und ein vollständiger Herzstillstand (Nachwirkung) eintrat. Auf eine Koffein-Lösung von 1 : 10 T. erzielte ich nicht einmal eine schwache Herztätigkeit, dagegen beobachtete ich schwache Kontraktionen auf Massage.

Nach diesem Versuch zu urteilen, hängt die zuweilen am Anfang der Akonitinwirkung auftretende Verlangsamung der Pulsation am ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter nicht von einer Erregung der intrakardialen Endigungen der Nervi vagi ab, weil sie gerade so auch dann auftritt, wenn diese Endigungen durch Atropin paralysiert sind, sondern von einer direkten Wirkung des Akonitins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens.

Versuch 6.

Das nach einer Strychninvergiftung absterbende Herz eines verendeten Kaninchens zeigte bei einer Akonitin-Lösung von **1 : 6/10 M.** anfänglich eine Beschleunigung der Pulsation der Ventrikel und Vorhöfe von 152 auf 200, worauf die Ventrikel stillstanden, die Vorhöfe dagegen noch einige Zeit sogar noch schneller — 232 in der Min. zu pulsieren fortsetzten.

Versuch 7.

Durch das mit verschiedenen Muskelgiften vergiftete Herz eines Kaninchens, welches nur noch 24 Kontraktionen in der Min. machte, liess ich eine Akonitin-Lösung



in einer Konzentration von **1 : 3/10 M.** im Lauf von 15 Min. durchströmen und fand eine allmähliche Beschleunigung der P auf 200, ein Sinken der Amplitude, eine Arrhythmie « Wühlen und Wogen » während geraumer Zeit und endlich einen Herzstillstand. (Siehe Kurve N° 112 *a* und *b*.)

Somit ist die am meisten charakteristische Erscheinung einer Akonitinwirkung auf das ausgeschnittene Herz der Warmblüter eine sehr *starke Beschleunigung der Pulsation.* Diese Beschleunigung beobachtet man unbedingt immer, sowohl am Herzen der Gras-, als auch der Fleischfresser, an frischen Herzen, wie an geschwächten und absterbenden, bei schwachen und auch bei starken Konzentrationen des Giftes, bei gelähmtem intrakardialem Hemmungsapparat, wie bei nicht gelähmten, bei stark geschwächtem Herzmuskel, wie bei frischem; mit einem Wort immer ohne Ausnahme und unter jeder Bedingung, während am lebenden ganzen Tieren umgekehrt eine starke Pulsverlangsamung, wohl durch zentrale Vagusreizung bedingt, eintritt.

Als einzig wahrscheinliche Erklärung dieser Beschleunigung der P in meinen Versuchen kann nur eine *direkte Wirkung des Akonitins auf die motorischen Ganglien bzw. die peripheren Nervenendigungen des Beschleunigungsapparates des ausgeschnittenen Herzens* angesehen werden. Zu Gunsten dieser Voraussetzung spricht unter anderem *das allmähliche Auftreten der Beschleunigung der P nach Akonitin und der Umstand, dass diese Beschleunigung nach Einstellen der Durchströmung mit Gift nicht schnell verschwindet; die Nachdauer der Erregung ist gerade für Nervenzellen und periphere Nervenendigungen charakteristisch.*

XXVIII. — COFFEINUM NATR.-BENZOIC. (Gehe).

a) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Das Durchströmen einer Koffein-Lösung von **1 : 20 T.** im Lauf von 7 Min. blieb fast resultatlos.

Versuch 2.

Durch dasselbe Herz liess ich im Lauf von 7 Min. eine Lösung von **1 : 10 T.** durchströmen, worauf die Systole des Ventrikels energischer und länger, die Diastole und Pause kürzer wurden. Die Pulsation blieb unverändert, die Quantität stieg von 7 auf 8 c.c. Auf Normalflüssigkeit fiel die Quantität auf 6,4 c.c.

Versuch 3.

Bei einer Durchströmung durch dasselbe Herz einer Koffein-Lösung von **1 : 5 M.** im Lauf von 15 Min. blieben die P die Zeit über unverändert, Q sank allmählich, die Vorhöfe erweiterten sich stark und es trat eine Arrhythmie und eine Peristaltik des Ventrikels auf. Nach Aufhören der Durchströmung bleibt der Ventrikel die Zeit über



in einem stark kontrahierten Zustand und die Peristaltik tritt noch deutlicher hervor. Zuletzt trat eine starke Schwäche der Herztätigkeit und ein Stillstand derselben ein. Durch Normalzirkulation war es nicht möglich eine einigermassen genügende Herztätigkeit wieder hervorzurufen.

Aus diesem Versuchen geht hervor, dass das Koffein *in mittlerer Konzentration keine Wirkung* auf das ausgeschnittene Froschherz ausübt; *in stärkerer* Konzentration verursacht es ein geringes Steigen der Quantität infolge *verstärkter Systole* des Ventrikels; in *sehr starker Konzentration* ruft das Koffein eine sehr schädliche Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens hervor, welche sich in einer *Schwäche,* einer *Arrhythmie,* einer *Peristaltik* des Ventrikels und fast völligem *Stillstand* der Herztätigkeit äussert. Hierbei blieb die *Zahl der Herzkontraktionen* in allen Versuchen *unverändert.*

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

Das Herz eines Kaninchens zeigte auf eine Koffein-Lösung von **1 : 8 T.** im Lauf von 5 Min. fast keine Veränderung seiner Tätigkeit.

Versuch 2.

Das schwach pulsierende frische Herz eines Kaninchens zeigte auf eine Koffein-Lösung von **1 : 40 T.** im Lauf von 5 Min. nur eine geringe Beschleunigung der Pulsation (statt 140—160).

Versuch 3.

Am gut pulsierenden Herzen eines Kaninchens fand ich bei einer Koffein-Lösung von **1 : 40 T.** die P = 128. Nach einer Minute trat eine Beschleunigung der P auf 140 ein, dann verlangsamten sich die P auf 132, und es trat eine geringe Verstärkung der Herzkontraktionen ein.

Versuch 4.

Ich benutzte das Herz eines Kaninchens und eine Lösung von **1 : 20 T.** im Lauf von 6 Min., worauf eine kaum merkliche Verstärkung der Kontraktionen und eine Beschleunigung der P von 128 auf 148 eintrat. Auf Normalflüssigkeit waren die P = 136—140.

Ein wiederholtes Durchströmen einer Koffein-Lösung von **1 : 13 T.** im Lauf von 8 Min. hatte keine Wirkung. Auf Normalzirkulation verlangsamte sich die Pulsation auf 128.

Eine aufs neue durchgelassene Koffein-Lösung von **1 : 10 T.** rief sogleich eine Beschleunigung der P auf 140 hervor. (6 Min.)

Eine unmittelbar hierauf durchströmende Lösung von **1 : 5 T.** verursachte anfänglich eine Beschleunigung der P auf 156, dann eine Verlangsamung auf 116 und sogleich wieder eine starke Beschleunigung, eine Arrhythmie und einen Herzstillstand. Auf Normalflüssigkeit wurde die schwache Herztätigkeit allmählich wieder hergestellt.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass das Koffein in mittlerer Konzentration (1 : 80 T.) keine Wirkung auf das ausgeschnittene



Kaninchenherz ausübt, in starken Konzentrationen (1 : 40 T.) aber eine geringe Beschleunigung der P nach sich zieht. Nach vorhergegangener Wirkung sehr starker Konzentrationen (1 : 20 T—1 : 10 T.) kann eine Lösung von 1 : 5 T. eine starke Beschleunigung der P, ja sogar einen Herzstillstand hervorrufen.

Versuch 5.

Bei einem durch Strophanthin stark geschwächten, aber regelmässig pulsierenden Herzen eines Kaninchens fand ich bei einer Lösung von **1 : 20 T.** im Lauf von 3 Min. eine kleine Verlangsamung der P (146—123) und eine Arrhythmie in Form von doppelten Kontraktionen 64/128, von welchen die letzteren bedeutend schwächer waren.

Auf Normalflüssigkeit trat eine Beschleunigung der P, ungefähr auf 150, und eine Verbesserung des Rhythmus ein.

Nach einem wiederholten Durchströmen einer Koffein-Lösung von **1 : 20 T.** traten wieder doppelte Kontraktionen auf 75/150.

Versuch 6.

Das sehr erschlaffte und geschwächte Herz eines Kaninchens zeigte bei einer Lösungvon **1 : 10 T.** im Lauf von 10 Min. eine Beschleunigung der P von 16 auf 32 und ein Steigen der Q von 2 auf 5 c.c. Auf Normalzirkulation verlangsamten sich die P wieder auf 24.

Ein nochmaliges Durchströmen einer Koffein-Lösung von **1 : 3 T.** blieb fast resultatlos, nur nahm die durch die Koronargefässe strömende Flüssigkeitsmenge zu.

Versuch 7.

Auf das geschwächte Herz eines Kaninchens hatte eine Koffein-Lösung von **1 : 5 T.** im Lauf von 8 Min. keine Wirkung.

Versuch 8.

Das Herz einer Katze, welches unmittelbar vor dem Koffein der schädlichen Wirkung von Fischgift ausgesetzt war, ergab nach Einwirkung einer Koffein-Lösung in einer Konzentration von **1 : 5 T.** eine Beschleunigung der P von 128 auf 160, eine Abschwächung der Kontraktionen und ein starkes rotatorisches Schwanken des Herzens.

Auf Anwendung von Normalflüssigkeit trat eine Verlangsamung der P auf 140 ein, die Schwankung verging und die Herzkontraktionen wurden stärker.

Versuch 9.

Am stark geschwächten Herzen einer jungen Katze wurde auf eine Lösung von **1 : 5 T.** nach 7 Min. die Herztätigkeit etwas stärker, regelmässiger und frequenter (120—168).

Versuch 10.

Eine Lösung von **1 : 5 T.** ergab nur eine Beschleunigung der P.

Versuch 11.

Ich benutzte in diesem Versuch das Herz einer Katze, welches nach Yohimbin schwach und unregelmässig pulsierte und als Nährflüssigkeit ein Gemisch von 2 T.



LOCKE'scher Lösung + 1 T. defibrinierten Blutes. Bei einer Durchströmung einer Koffein-Lösung von 1 : 5 T. konnte im Lauf von 1 Stunde 20 Mn. eine Verbesserung der Herzaktion nicht erreicht werden.

Versuch 12.

Eine Koffein-Lösung von 1 : 4 T. ergab am Herzen eines Kaninchens nach 5 Min. eine Beschleunigung der P von 156 auf 174, während Q von 20 auf 22 c.c. stieg. Die Amplitude blieb dieselbe. Auf Normalflüssigkeit wurde die Pulsation langsamer und stärker.

Ein wiederholtes Durchströmen einer Lösung von 1 : 2 1/2 T. im Lauf von 7 Min. zeigte eine Beschleunigung der P von 128 auf 176 und ein Steigen der Q von 19 auf 24 c.c.; die Amplitude stieg von 7 auf 9 mm.

Versuch 13.

Bei einem nach Digitalein unregelmässig pulsierenden Herzen eines Kaninchens beobachtete ich auf eine Koffein-Lösung von 1 : 3 1/3 T. eine Verbesserung der P von 60 auf 116 eine Regulierung und geringe Verschärfung der Herztätigkeit und ein Steigen der Q. Auf Normalzirkulation trat wieder Arrhythmie und eine Abschwächung der Herztätigkeit ein.

Versuch 14.

Bei einem ermatteten Herzen eines Kaninchens fand ich auf eine Lösung von 1 : 2 1/2 T. im Lauf von 10 Min. eine Beschleunigung der P von 46 auf 160 ein Sinken der Amplitude und eine Arrhythmie.

Versuch 15.

Auf das nicht ganz frische Herz eines getöteten Kaninchens hatte eine Lösung von 1 : 2 1/2 T. im Lauf von 7 Min. keine Wirkung.

Versuch 16.

Eine Koffein-Lösung von 1 : 2 T. zeigt im Lauf von 6 Min. an dem auf Eis gelegenen Herzen eines gefallenen Kaninchens keine Wirkung, nur fliesst aus dem Herzen eine grössere Flüssigkeitsmenge.

Versuch 17.

Ich nahm das Herz einer alten Katze und als Nährflüssigkeit 2 T. LOCKE'scher Lösung und 1 T. defibrinierten Blutes des Versuchstieres. Auf Einführung durch die Kanüle von 0,01 mm. Koffein trat sogleich eine Beschleunigung der P von 136 auf 174 ein, die bald verschwand, ohne die Herztätigkeit zu verändern.

Ausser den hier schon angeführten Versuchen, stellte ich noch mehrere andere Versuche mit Koffein an, hauptsächlich an geschwächten Herzen von Katzen und Kaninchen und alle mit demselben Ergebnis d. h. mit Fehlen eines deutlichen positiven Resultats.

Nach diesen Versuchen zu urteilen, *übt das Koffein in gewöhnlicher therapeutischer Dosis durchaus keine direkte Wirkung auf das ausgeschnittene Herz*



aus. Sogar bei starker Konzentration ist es indifferent für das ausgeschnittene Herz von gras- und fleischfressenden Tieren. *In ungeheurer Konzentration kann das Koffein* wohl eine direkte Wirkung auf das Herz haben, jedoch ist sie nicht regelmässig und nur schwach ausgesprochen. Das Koffein *reguliert dann zuweilen, zuweilen verstärkt es die Herztätigkeit, gewöhnlich beschleunigt es die Pulsation (wahrscheinlich infolge einer Erregung des intrakardialen Beschleunigungsapparates) und verstärkt den durch die Koronargefässe fliessenden Strom.* Alle diese Erscheinungen treten jedoch erst nach solchen enormen Dosen von Koffein auf, die als Arznei bei Menschen nicht verordnet werden; sie könnten höchstens nur bei einer starken akuten Vergiftung mit Koffein auftreten; jedoch werden in solchem Fall diese schwachen Erscheinungen durch andere stürmische Erscheinungen von Seiten anderer Organe verdunkelt werden.

Deshalb glaube ich, dass *das Koffein kein Herzmittel im Sinne der Digitalis, ja überhaupt auch kein direktes Herzgift ist.*

Ich verneine natürlich den praktischen Wert des Koffeins bei Behandlung von Herzkranken nicht : jeder Kliniker hat viele Beispiele, zuweilen sogar ausgezeichnete Resultate nach einer Koffeinbehandlung zu verzeichnen. Diese Resultate jedoch brauchen durchaus nicht als *direkte Wirkung* so minimaler Dosen von Koffein auf das Herz angesehen zu werden, sondern immer als *indirekte;* so z. B. kann das Koffein, indem es die Diurese verbessert, die Arbeit des Herzens bedeutend erleichtern und auf solche Weise seine Tätigkeit verbessern. Auch *die Giftigkeit des Koffeins ist nach meinen Versuchen für das Herz nicht so gross als sie meist angegeben wird,* sodass ich der modernen Bekämpfung des Trinkens von Tee und Kaffee, welche von Nauheim ausgeht, durchaus widersprechen muss. Uebrigens beziehen sich alle meine Angaben nur auf das Koffein und nicht auf die im Kaffe mit enthaltenen Röstprodukte.

XXIX. — DIGITONIN KILIANI.

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

Die Lösung Digitonin **1 : 100 T.** bewirkte ein allmähliches Sinken der Zahl der Kontraktionen des ausgeschnittenen Herzens. In 8 Minuten verminderte sie sich von 56 auf 44; dementsprechend ist das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit geringer geworden (von 5 c.c. auf 0,5 c.c.); dabei kontrahierten sich die Vorhöfe sehr dürftig, der Ventrikel blieb in Diastole stehen. Die normale Zirkulation stellte bald die Herztätigkeit wieder her (P = 48, Q = 5 c.c.). Dieser Versuch zeigt, dass das Digitonin direkt abschwächend auf die Tätigkeit der Froschherzens wirkt.



B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

a) Digitonin in einer Konzentration **1 : 1600 T.** innerhalb 10 Minuten angewandt änderte den Rhythmus und die Kontraktionszahl des frischen ausgeschnittenen Herzens eines Kaninchens nicht; sondern schwächte nur bedeutend die Energie der Herzkontraktionen, so dass nach 2 Minuten die Amplitude um das Doppelte sich verminderte (7 mm. —3 1/2 mm.); übrigens blieb auch die Amplitude so vermindert bis zum Ende des Versuches.

Die normale Zirkulation stellte die Energie der Herkontraktion wieder her. Nach 6 Minuten wurde die Amplitude 7 mm. gross.

b) Die zum zweiten Mal durch dasselbe Herz durchströmte Digitoninlösung **1 : 640 T.** übte denselben Einfluss aus, d. h. verminderte die Amplitude ohne P-Veränderung.

Versuch 2.

Bei dem Durchströmen eines Kaninchenherzens mit einer Digitoninlösung **1 : 100 T.** trat innerhalb 4 Minuten eine Verkürzung der Amplitude und Verminderung der Zahl der Kontraktionen von 180 auf 116 ein. Um die Versuche der Verlangsamung der Herztätigkeit zu erforschen, führte ich 4 milligr. Atrop. sulf. in die Kanüle ein; es ist nicht nur keine Beschleunigung der Kontraktionen eingetreten, sondern bald ein völliger Stillstand des Herzens. Die normale Zirkulation vermochte eine schwache Herztätigkeit herzustellen.

Versuch 3.

Nach dem Durchströmen mit einer Digitoninlösung **1 : 30 T.** eines durch Yohimbin abgeschwächten Kaninchenherzens trat eine Verminderung der Zahl und der Energie der Kontraktionen, sowie auch des Quantums der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit ein (von 5 c.c. auf 2 c.c.).

Versuch 4.

Nach dem Durchströmen eines Kaninchenherzens mit einer Digitoninlösung **1 : 8 T.** trat eine allmähliche Abschwächung und Verlangsamung der Herztätigkeit ein, die in einem Stillstand des Herzens in Diastole endete.

Wie wir sehen, ist kein Unterschied in der Wirkung des Digitonin Kiliani auf das ausgeschnittene Herz der Kalt- und Warmblüter vorhanden; seine Hauptwirkung äussert sich in Abschwächung der Herztätigkeit infolge der direkten schwächenden Wirkung auf den motorischen Apparat. *Bekanntlich ist Digitonin nach* KOBERT *eine typische Saponinsubstanz nach ihrer Blutwirkung. Auch nach ihrer Wirkung auf das ausgeschnittene Herz ist sie zu den Saponinsubstanzen zu stellen.* Von der Abschwächung der Herztätigkeit hängt die Verlangsamung der Kontraktionen ab, nicht aber von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates, weil Atropin diese Verlangsamung nicht aufgehoben hat. (Vers. 2.)

XXX. — GUAJAKSAPONINSÄURE (MERCK).

A) *Das Froschherz.*

Versuch 1.

a) Eine Lösung **1 : 10 T.**, während 3 Minuten angewandt, änderte die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens nicht, d. h. die P blieb wie früher (50). Q = 6,5—7 c.c. in der Minute.

b) Zu derselben, das Herz durchströmenden Lösung wurde nochmals dieselbe Menge der Guajaksaponinsäure hinzugetan, sodass die Konzentration **1 : 5 T.** wurde. Die Systole des Ventrikels wurde sofort stärker, infolge dessen stieg das Q in der ersten Minute bis 8 c.c. Das Q vermehrte sich allmählich, die Zahl der Kontraktionen wurde aber geringer. Nach 7 Minuten P = 42, P = 12 c.c. Das änderte sich nicht in den nächsten 2 Minuten. Nach 8 Minuten langer Spülung des Herzens mit der reinen RINGER-Lösung blieb P = 42, das Q verringerte sich bis 10 c.c.

c) Nach dem neuen Durchströmen mit der Guajaksaponinsäurelösung **1 : 5 T.** innerhalb 4 Minuten wurde die Systole wieder stärker, dementsprechend stieg das Q bis auf 12 c.c., P änderte sich nicht.

d) Unmittelbar nachher wurde eine Lösung **1 : 3 1/2 T.** durchgeleitet innerhalb 6 Minuten; es verringerte sich nur das Q bis 11,5 c.c.

e) Auch die Lösung **1 : 2 T.**, welche das Herz 6 Minuten lang durchströmte, verminderte nur das Q bis 10,5 c.c. bei gleichbleibender P.

f) Ohne das Herz sich erholen zu lassen, d. h. ohne es mit der normalen Flüssigkeit durchgespült zu haben, durchströmte ich es mit einer Lösung **1 : 1 T.** Sofort begann die Systole schwächer zu werden, die Vorhöfe erweiterten sich, die Zahl der Kontraktionen wurde grösser, das Q geringer. Nach 15 Minuten wurde P = 50, Q = 5,5 c.c. Das Herz kontrahierte sich schwach und Flüssigkeit sickerte durch die Wandung seines Ventrikels nach aussen durch (Bluten des Froschherzens). Nach dem Spülen mit der normalen Flüssigkeit pulsierte das Herz wieder gut.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass die Guajaksaponinsäure in mittleren Konzentrationen die Tätigkeit des ausgeschnittenen Froschherzens infolge der Verstärkung seiner Kontraktionen zu verbessern im Stande ist, dass aber bei stärkerer Konzentration derselben die Herztätigkeit schlechter wird infolge der Abschwächung der Herzkontraktionen; die Zahl derselben wird dabei grösser.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

Versuch 1.

a) Die Lösung **1 : 20 T.** durchströmte während 4 Minuten ein völlig frisches Kaninchenherz. Sie hat fast keinen Einfluss auf die Herzkontraktionen ausgeübt, nur verminderte sie um 30 % die Zahl der Kontraktionen; P stellte sich wieder nach der normalen Zirkulation her.

b) Zum zweiten Male durchgeleitete Lösung **1 : 10 T.** verstärkte bald in der ersten Minute die Herzkontraktionen und vermehrte die Zahl derselben (90—120); nachher trat



eine noch grössere Beschleunigung der Herzkontraktion (bis 140) und eine Arrhythmie ein, ohne dass die Energie der einzelnen Kontraktionen sich dabei verringerte.

Die normale Zirkulation stellte sofort die regelmässigen und normal frequenten Kontraktionen her.

c) Eine neue Durchströmung mit einer Lösung **1 : 14 T.** rief sofort eine starke Arrhythmie hervor (hauptsächlich in Form von dreifachen Kontraktionsgruppen); die Frequenz der Kontraktionen wurde so hoch, dass sie unmittelbar nicht gezählt werden konnte. Bald hörte der linke Ventrikel auf sich zu kontrahieren; die Kontraktionen des rechten betrugen 130 in der Minute. Die Erhöhung des Druckes von 75 mm. Hg auf 90, 100 und 120 verbesserte die Herztätigkeit nicht. Die normale Flüssigkeit verringerte etwas die Arrhythmie und verminderte die Zahl der Herzkontraktionen (P war zwischen 86 und 114).

Versuch 2.

a) Guajaksaponinsäurelösung **1 : 40 T.** durchströmte ein frisches Katzenherz, welches regelmässig und genügend stark pulsierte (140 in der Minute). Zuerst trat eine Verminderung der Zahl der Herzkontraktionen bis 128 und zugleich eine Verstärkung derselben ein; nach 2 Min. erreichte die P 140 und wurde nachher 128; eine Veränderung der Energie der Kontraktionen wurde dabei nicht beobachtet. Die normale Zirkulation stellte eine genügende Herztätigkeit her bei einer P von 144.

b) Ein neues Durchströmen desselben Herzens mit einer Lösung **1 : 20 T.** rief zuerst eine Verminderung der Kontraktionszahl bis 128 mit einer bedeutender Zunahme der Energie der Kontraktionen und eine allmähliche Wiederherstellung der Herztätigkeit her. Obwohl ich nachher die normale Flüssigkeit durchgeleitet habe, sank doch die Zahl der Kontraktionen in den ersten 3 Minuten bis 108 (wahrscheinlich Nachwirkung). Nachher wurde P frequenter und nach 20 Min. war die frühere Herztätigkeit fast wiederhergestellt: es wurden regelmässige, schwache Herzkontraktionen beobachtet (148—156).

c) Dann durchströmte ich das Herz mit einer Lösung **1 : 13 T.** Die Regularität der Herztätigkeit wurde nicht gestört, nur wurde sie langsamer und schwächer: in der ersten Minute betrug P 136, in den nächsten 3 Minuten stieg die Zahl der P bis 144—148 und blieb dabei auch bei der normalen Zirkulation.

Versuch 3.

Die Lösung **1 : 50 T.** durchströmte ein Kaninchenherz, welches durch Adonidin abgeschwächt war. Es trat eine Beschleunigung der P und eine Störung des regelmässigen Rhythmus ein.

Aus den obigen sehr wenigen Versuchen geht hervor, dass *die Guajaksaponinsäure als Natriumsalz in ziemlich starken Konzentrationen gewöhnlich zuerst eine Verlangsamung der Tätigkeit des frischen ausgeschnittenen Warmblüterherzens und nachher eine Beschleunigung und Arrhythmie hervorruft; manchmal wird gleichzeitig eine Verstärkung der Herzaktion beobachtet.* Bei der Einwirkung der Guajaksaponinsäure auf ein abgeschwächtes Herz tritt sofort eine Beschleunigung der Herzaktion und Arrhythmie, also ohne vorhergehende Verlang-

samung ein. Das Herz wurde vorher abgeschwächt durch Adonidin (Vers. 3) und Guajaksaponinsäure (Vers. 1). Eine erhebliche Giftigkeit besitzt die Guajaksaponinsäure für das Herz nicht. So erklärt es sich, dass sie grammweise eingenommen keinen Schaden anrichtet. Bekanntlich beruht die Wirkung der Guajakkur bei Syphilis nach KOBERT und FRIEBOES auf der Wirkung der in der Guajakrinde, aber nicht im Guajakholze enthaltenen zwei Saponinsubstanzen, von denen die Guajaksaponinsäure auf Blut etwas wirksam ist.

Allgemeine Schlüsse aus den am ausgeschnittenen Herzen der Kalt- und Warmblüter gemachten Versuchen.

Meine oben beschriebenen 323 Versuche habe ich an folgenden XXX Stoffen angestellt :

I. Digitalein	18	Versuche	XVI. Yohimbin . . .	19	Versuche
II. Digitoxin	10	»	XVII. Veronal . . .	7	»
III. Digitalin	4	»	XVIII. Lecithin . . .	6-	»
IV. Ttr. Digitalis . . .	9	»	XIX. Chinin	9	»
V. Infus. Digitalis . .	9	»	XX. Kopsiin . . .	5	»
VI. Strophanthinum Merck	13	»	XXI. Carpain . . .	5	»
VII. Strophanthin Thoms.	11	»	XXII. Strychnin . . .	11	»
VIII. Adonidin	10	»	XXIII. Arekolin . . .	9	»
IX. Helleborein . . .	22	»	XXIV. Pilokarpin . . .	7	»
X. Coronillin	21	»	XXV. Muskarin . . .	11	»
XI. Baryum chloratum .	6	»	XXVI. Nikotin	13	»
XII. Pyramidon . . .	11	»	XXVII. Akonitin . . .	12	»
XIII. Spermin. h. pro inj. .	20	»	XXVIII. Koffein	20	»
XIV. Essentia Spermini .	8	»	XXIX. Digitonin . . .	5	»
XV. Heilserum	8	»	XXX. Guajaksaponinsäure	4	»

Die ersten elf Präparate gehören zur pharmakologischen Gruppe des Digitalin. Drei chemische Präparate (I, II und III), die aus dem Fingerhut gewonnen werden, wirken hauptsächlich auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens, indem sie eine Verlangsamung der P, eine Arrhythmie und eine Abschwächung der Herzkontraktionen, bis zu gänzlichem Stillstand desselben hervorrufen; zuweilen regulieren sie den Rhythmus.

V. *Infus fol. Digitalis* wirkt typisch auf das ausgeschnittene Herz : das erste Stadium zeigt eine Verstärkung der Herzkontraktionen, eine Verlangsamung der P und eine Regulierung des Rhythmus; das zweite Stadium eine Beschleunigung der P, und das dritte eine Arrhythmie, eine sekundäre

Verlangsamung, eine Abschwächung der Kontraktionen und Stillstand in der Systole.

IV. Fast dieselbe Wirkung auf das Herz erhalten wir bei der *Tlr. fol. Digitalis.*

Hieraus ist ersichtlich, dass zwischen den chemischen und den in der Apotheke bereiteten Präparaten des Fingerhutes ein bedeutender Unterschied in ihrer direkten physiologischen Wirkung auf das Herz besteht. Für die Praxis verdient danach das Infus. f. Digitalis zunächst noch den Vorzug.

Alle diese fünf Präparate des Fingerhutes verengern stark und konstant die Koronargefässe.

VI. Die Wirkung des *Strophanthinum purissimum* MERCK ist sehr typisch: zuerst tritt eine primäre Verlangsamung der P ein und eine Verstärkung der Herzkontraktionen, dann eine Beschleunigung der P mit Arrhythmie und zuletzt eine sekundäre Verlangsamung der P, eine Erschlaffung der Herzfunktion und Stillstand in der Systole ein. Infolge der typischen, guten und exakten Wirkung des Stroph. puriss. kann, ja soll man in der Praxis dieses Präparat an Stelle der Tra. Strophanthi anwenden, welche in ihrer Zusamensetzung und ihrer Wirkung äusserst ungleichmässig ist.

VII. Die toxischen Erscheinungen des *Strophanthins von Thoms* d. h. *des Ouabains* treten viel schneller auf, als die nach Stroph. puriss. MERCK; dabei ist seine direkte physiologische Wirkung auf das isolierte Herz nicht typisch: gewöhnlich tritt keine sekundäre Verlangsamung der P ein, häufig sogar weder eine primäre noch eine sekundäre. Ich will aber nicht in Abrede stellen, dass SCHEDEL und andere klinisch dieses Präparat brauchbar fanden. Ich möchte nur wünschen, dass dieselben Autoren auch das Präparat VI prüfen. Vielleicht ziehen sie letzteres dann doch vor.

XI. *Baryum chloratum* vermag in mittleren Dosen den Rhythmus zu regulieren und anfänglich eine Verlangsamung der P mit Verstärkung der Herzkontraktionen, dann ein Steigen der P zur Norm mit Abschwächung der Kontraktionen und zuletzt eine Arrhythmie hervorzurufen. Nach SCHEDEL ist es ja auch klinisch nicht unbrauchbar.

VIII. Nach schwachen Konzentrationen von *Adonidin* beobachtet man gewöhnlich eine bedeutende Verstärkung der Funktionen des ausgeschnittenen Herzens; starke Konzentrationen dagegen verursachen eine Abschwächung und eine Arrhythmie. Adonidin ist ein sehr schwaches Herzgift.

X. *Coronillin* wirkt auf das herausgeschnittene Herz ausgezeichnet, indem es hauptsächlich seine Tätigkeit verstärkt und die qualitativen



Veränderungen des Rhythmus sowohl, als auch die quantitativen beseitigt; so kann es z. B den verlangsamten Rhythmus bis zur Norm heben. Auf grosse Dosen und nach lang anhaltender Wirkung mittlerer Dosen tritt nach einer Verlangsamung der P und Verstärkung der Herzkontraktionen eine Beschleunigung der P mit Arrhythmie und Erschlaffung der Kontraktionen und eine sekundäre Verlangsamung ein. Das Coronillin ist ein schwaches Herzgift.

IX. *Nach Helleborein* beobachtet man grösstenteils eine schädliche Wirkung auf den motorischen Apparat des herausgeschnittenen Herzens. Besonders stark wirkt es auf das Froschherz : sogar in einer Konzentration von 1 : 125 M. kann es eine Peristaltik des Ventrikels und Stillstand desselben in der Systole hervorrufen. Diese Konzentration ist also noch viel zu stark um die Phase der Verstärkung der Arbeit hervortreten zu lassen.

Alle bisher aufgezählten Präparate verengern konstant die Koronargefässe, nur Coronillin und Adonidin erweitern sie zuweilen.

Einen praktischen Vorzug verdienen wohl das Infusum Digitalis, Strophant. puriss., Adonidin und besonders das Coronillin.

XII. Das *Pyramidon* kann die Tätigkeit des herausgeschnittenen Herzens bedeutend verbessern, es reguliert den Rhythmus und verstärkt die Kontraktionen, erweitert auch die Koronargefässe, was bei der direkten Unschädlichkeit des Pyramidons für das Herz diese Substanz zu einem wertvollen Mittel für Fiebernde mit geschwächter Herztätigkeit macht. Bekanntlich hat Prof. Kobert in der Phthiseotherapie daher dieses Mittel schon längst mit Recht allen andern Fiebermitteln vorgezogen.

XIII. Das *Spermin. pro injectione* kann in verhältnissmässig grossen Dosen das herausgeschnittene Herz männlicher Individuen beträchtlich tonisieren und seinen Rhythmus regulieren; auf das Herz weiblicher Individuen wirkt es scheinbar nicht. Ich möchte das Mittel zu weiterer vorurteilsloser Prüfung an männlichen Kranken allen kritisch denkenden Klinikern empfehlen.

XIV. Die *Essentia Spermini* zeigt keine direkte wohltätige Wirkung auf das herausgeschnittene Herz.

Beide Präparate erweitern gewöhnlich stark die Koronargefässe (besonders das Spermin. pro inj.).

XV. Das *Diphterie-Heilserum* ist in therapeutischen Dosen für das herausgeschnittene Herz unschädlich.

XVI. Das *Yohimbin* zeigt eine schädliche direkte Wirkung auf das Herz und wirkt entgegengesetzt dem Spermin, nämlich es schwächt die



Herzaktion und verengert die Koronargefässe, aber ohne Veränderung des Rhythmus. Ich möchte bei seiner Anwendung zu Vorsicht mahnen.

XVII. Das *Veronal* deprimiert stark die Herztätigkeit des herausgeschnittenen Herzens und verursacht Arrhythmie; die Nachwirkung des Veronal ist noch schlechter als seine Hauptwirkung.

XVIII. Das *Lecithin* schwächt bei direkter Einführung in die Zirkulation in mittleren Dosen den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens; in grossen paralysiert es denselben. Das mit der Nahrung oder als Arzneimittel genossene Lecithin verhält sich natürlich anders, da die Hauptmenge desselben gespalten werden dürfte.

XIX. Das *Chinin* verlangsamte die P und schwächt die Herzkontraktionen infolge sehr schädlicher direkter Wirkung auf dessen motorischen Apparat.

XX. Das *Kopsiin* wirkt auf den intrakardialen Hemmungsapparat gar nicht, sondern deprimiert zeitweilig den motorischen, was sich in einer starken Verlangsamung der P und Abschwächung der Herzkontraktion äussert.

XXI. Das *Carpain* verlangsamt stark die P und schwächt die Herztätigkeit des herausgeschnittenen Herzens infolge konstanter Veränderungen des motorischen Apparates des Herzens; auf die Vagusendigungen wirkt es nicht.

XXII. Das *Strychnin* hat zweifellos eine klinisch nicht genügend ausgenutzte direkte Wirkung auf das Herz, welche sich in einer Abschwächung der Herzfrequenz und in einer Regulierung des Rhythmus äussert. Die Verlangsamung der P hängt von einer direkten Wirkung des Strychnins auf den motorischen, nicht aber auf den Hemmungsapparat des Herzens ab. Eine Verstärkung der Herzaktionen wird nach Strychnin nicht beobachtet. Eine kumulative Wirkung bei direkter Einwirkung auf das Herz zeigt das Strychnin nicht; überhaupt ist Strychnin kein starkes Gift für das Herz.

XXIII. Das *Arekolin* erregt stark den intrakardialen Hemmungsapparat, weshalb sogar ein Herzstillstand in der Diastole eintreten kann. Der motorische Apparat wird vom Arekolin zuerst etwas erregt, dann abgeschwächt; seine toxische Wirkung für das Herz ist nicht stark.

XXIV. Das *Pilocarpin* erregt den intrakardialen Hemmungsapparat und deprimiert den motorischen.

XXV. Das *Muskarin* erregt ebenfalls die intrakardialen Vagusendigungen.

XXVI. Das *Nikotin* wirkt verschieden auf das herausgeschnittene Herz der Kalt- und Warmblüter. Bei ersteren ruft es zuerst eine Erregung, dann eine Depression des intrakardialen Hemmungsapparates hervor, weshalb



anfänglich eine Verlangsamung dann eine Beschleunigung der P eintrit. Seine erregende Wirkung auf den Hemmungsapparat ist so gross, dass sogar ein Herzstillstand in der Diastole eintreten kann. Ausserdem verstärkt das Nikotin anfänglich etwas die Herztätigkeit, wahrscheinlich infolge einer direkten Wirkung auf den motorischen Apparat. Bei direkter Einwirkung des Nikotins auf das Herz der Warmblüter reagiert hauptsächlich der motorische Apparat und zwar anfänglich durch Verstärkung der Herzkontraktionen mit Regulierung des Rhythmus, dann durch Abschwächung; eine Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates tritt nicht ein.

XXVII. Das *Akonitin* ruft sogar schon bei sehr schwacher Konzentration eine starke Beschleunigung der Pulsation unter jedweder Bedingung hervor; dieses hängt wahrscheinlich von seiner direkten Wirkung auf den intrakardialen Beschleunigungsapparat und nicht von einer Lähmung der hemmenden Herzganglien ab. Am Froschherzen beobachtet man eine sonst sehr seltene Form der Peristaltik: der Ventrikel nimmt die Form einer Maulbeere an.

XXVIII. Das *Koffein* zeigt weder eine nachweislich nützliche, noch eine schädliche « direkte » Wirkung auf das Herz, selbst nicht bei relativ grossen Dosen.

XXIX. Das *Digitonin* schwächt den motorischen Apparat des Herzens.

XXX. Die *Guajaksaponinsäure* als Natriumsalz wirkt erst bei grossen Dosen auf die Energie der Kontraktionen des Kaltblüterherzens und auf die Frequenz der Kontraktionen des Warmblüterherzens ein.

Von allen aufgezählten Stoffen erregen die chemischen reinen Präparate der Digitalis unser Staunen durch ihre besonders starke Wirkung: sie vermögen sogar in Lösung von 1 : 10 Millionen, bei direkter Einwirkung auf das Herz der Warmblüter toxische Erscheinungen hervorzurufen. In dieser Beziehung kann mit ihnen nur noch das Akonitin verglichen werden. Man gewinnt durch meine Versuche ein Verständnis dafür, dass Akonit eine Pflanze ist, deren Präparate noch in der Hand der Homöopathen unter Umständen wirken.

Für das Froschherz ergab das Helleborein die stärkste toxische Wirkung.

Wie aus obigem ersichtlich ist, sind die von mir erzielten Resultate zum Teil von den bisher herrschenden Ansichten verschieden; einige Stoffe sind von mir zuerst untersucht worden. Die erhaltenen Fakta verdanke ich ganz den von mir angewandten Untersuchungsmethoden, welche es mir ermöglichten eine direkte, unmittelbare Einwirkung der verschiedenen



Stoffe auf das Herz zu beobachten, d. i. bei Vermeidung jeglicher Nebenwirkung. Solche Versuchsmethoden sind zur Erhaltung von rein wissenschaftlichen Ergebnissen von äusserster Wichtigkeit.

Natürlich darf man die von mir erhaltenen Resultate nicht ohne Kritik direkt auf das Krankenbett übertragen. Die von mir erhaltenen Resultate können und sollen nur als Ausgangspunkt zu weiterer Erforschung der Wirkung der verschiedenen Stoffe auf das Herz, welches noch in normaler Verbindung mit dem übrigen Organismus steht, angesehen werden.

Zum Schluss muss ich erwähnen, dass während ich diese Mitteilungen schreibe, der leidige Krieg es mir verwehrte, das Material, das zu meiner Verfügung stand, ganz und voll auszunützen, d. h. ich konnte hier nur in Kürze die Protokolle einiger Versuche aber nicht die Literatur wiedergeben. Ich habe noch unveröffentlichte Versuche mit folgenden Stoffen später mitzuteilen : mit Morphin, Codein, Dionin, Heroin, Peronin, Apomorphin. hydr., Apomorphin-, Brom-, Methylat-RIEDEL, Strontium chloratum, Sapotoxin, Solanin, Cyclamin, Acidum quillajicum, Pollantin, Arsenik und Phosphor.

PROTOKOLLE

A. Beispiele der Protokolle der Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen.

Beispiel N° 1. — *Ttr. f. Digitalis* (s. IV A., Versuch 1).

Ein Froschherz, welches mit Thujon vergiftet wurde.

Das Einführen der Kanüle und die Anlegung der Ligatur auf die oben beschriebene Weise. Die Nährflüssigkeit ist die unwesentlich von mir veränderte RINGER'sche Lösung.

Die Zeit vom Anfang des Versuches in Minut. T.	Pulsationen in der Minute P.	Quantum in c.c. Q.	BEMERKUNGEN
0	—	—	Das ausgeschnittene Herz wird in den WILLIAMS'schen Apparat eingeführt
2	30	4,0	
4	32	5,0	
5	34	6,5	Das Herz kontrahiert sich besser.
6	36	7,0	
7	36	7,0	Das Herz pulsiert vollständig regelmässig und gleich stark.
8	36	7,0	» » » »
9	—	—	*Ttr. f. Digitalis* 1 : 3000 der Nährflüssigkeit.
10	34	7,5	Fast gleichmässig.
11	36	8,2	Etwas stärker.
12	34	9,0	Diastole grösser und dauerhafter, Systole stärker und auch dauerhafter, Pause kürzer.
13	36	10,2	
14	36	10,0	
15	36	10,0	Der Uebergang der Systole zur Diastole und umgekehrt ist besonders elastisch.
16	36	10,0	
17	—	—	In derselben Lösung wurde noch ebensoviel Ttr. Digitalis hinzugefügt und die Lösung wurde somit 1 : 1500.
18	36	6,5	Sofort die Diastole kleiner und die Peristaltik des Ventrikels ist eingetreten.
19	38	5,8	Peristaltik noch deutlicher.
20	40	5,0	
21	40	3,1	Diastole wird schnell kleiner und das Herz nähert sich dem Stillstand in Systole.
22	40	1,5	
24	40	1,1	Es pulsieren nur kleine Teile der Ventrikelränder, die Spitze und der mittlere Teil der Vorderfläche nehmen weder in der Systole, noch in der Diastole teil; infolge der starken Kontraktion sehen diese Stellen wie eingefallen aus.
26	40	0,8	
28	40	0,4	
30	40	0,2	
32	40	0,1	
34	38	0,1	
36	0	0	Der Stillstand in Systole ist fast ein vollständiger, nur kaum merkliche geringe Herzbewegungen. Das Aufhören des Einfliessens der Flüssigkeit und eine starke Verminderung des Widerstandes machen keine Veränderung d. h. das Herz verbleibt im Stillstand. Druckvermehrung macht einzelne Schläge.
38	0	0	
40	0	0	



T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
42	—	—	Die normale Flüssigkeit.
43	0	0	Wiederherstellung der Herztätigkeit ist nicht gelungen.
45	0	0	
47	0	0	» » »
49			Das Herz wurde aus dem Apparat entfernt.

Beispiel N° 2. — *Strophanthin. cryst. Thoms* (OUABAIN) (s. VII, A. I).

Ein kleines Herz, dessen Pulsation im Körper vor dem Herausschneiden 54 war; Technik wie früher.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
0	—	—	Das Herz in den Apparat eingefügt.
4	52	2,5	
6	54	3,0	
8	54	3,0	Das Herz pulsiert die ganze Zeit vollständig regelmässig und genügend stark.
9	54	3,0	
10	54	3,0	
11	—	—	*Stroph.* 1 : 50 T. (d. h. 1 milligr. : 50 c.c.)
13	54	4,4	Systole stärker, Diastole grösser.
14	24	4,0	Eine deutliche Peristaltik des Ventrikels und eine geringe Erweiterung der Vorhöfe.
15	24	4,0	Diese Verlangsammung der P hängt, wahrscheinlich von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates durch Strophanthin ab.
16	24	4,0	
17	24	4,1	
18	25	4,2	
20	48	5,6	Diese Beschleunigung der P trat wahrscheinlich ein infolge der Erschlaffung des Hemmungsapparates. Peristaltik des Ventrikels nicht vorhanden; starke Erweiterung der Vorhöfe. Nach dem Aufhören des Zuflusses der Flüssigkeit fallen die Vorhöfe zusammen, und der Ventrikel nimmt eine systolische Form an.
21	44	5,0	
22	40	4,6	
23	34	3,2	
24	31	2,8	
25	28	2,4	
26	26	2,0	Arrhythmie.
27	26	1,5	Peristaltik des Ventrikels
28	22	1,3	» » Schwache Tätigkeit.
29	17	1,1	» »
30	15	1,0	» »
31	12	0,8	Peristaltik. Sehr schwache Tätigkeit.
32	8	0,3	» » »
33	4	0,1	» » »
34	0	0	Stillstand des Ventrikels in Systole, der Vorhöfe in Diastole.
35	0	0	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
36	—	—	Normale Flüssigkeit.
39	—	—	Das Herz fängt an allmählich sehr langsam und sehr schwach zu pulsieren.
43	—	—	
48	10	1,5	
51	12	1,8	
55	15	2,2	
1—0	15	2,3	Der Ventrikel des Herzens kontrahiert sich gut.
1—1	15	2,4	
1—2	15	2,5	Die Vorhöfe wie früher sehr erweitert.
1—3	16	2,5	Der Versuch ist unterbrochen.

Beispiel 3. — *Strophanth. puriss.* (MERCK). (S. VI, A, 2.)

Das Herz von mittlerer Grösse; P des Herzens vor dem Herausschneiden 38.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
0	—	—	Das Herz ist in den Apparat eingefügt.
4	36	4,0	
6	38	4,5	
7	38	5,0	Das Herz pulsiert vollständig regelmässig und natürlich stark.
8	38	5,0	
9	38	5,0	
10	—	—	*Stroph.* + *Atropini aa* 0,001 : 50 (aa 1 : 50 T.).
11	38	5,4	Vollständig regelmässig.
12	36	5,0	
13	36	4,5	Es tritt keine Verlangsamung der P ein, weil der Hemmungsapparat durch Atropin gelähmt ist.
14	36	4,2	
15	36	4,1	Diastole etwas kleiner.
16	36	4,0	
18	36	5,5	Diastole grösser, wie in der Norm.
19	36	4,8	Systole etwas länger.
20	36	4,5	
21	36	4,0	Die Vorhöfe beginnen sich zu erweitern.
22	36	3,3	
23	36	2,6	Schwache Tätigkeit.
24	36	2,0	
25	34	1,8	Die Vorhöfe sind stark erweitert und pulsieren nicht.
26	34	1,5	Arrhythmie : 3—4 kräftige Kontraktionen in der Minute, die übrigen schwach.
27	34	1,2	
28	34	1,0	
29	34	2,0	
30	24	5,0	Systole und Diastole sind fast die ganze Zeit sehr gross, aber unregelmässig.
31	18	4,4	
32	16	4,2	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
33	16	4,2	Nach dem Aufhören des Durchströmens fallen die Vorhöfe zusammen; der Ventrikel in Systole.
35	24	5,0	Arrhythmie. Grosse Diastole und starke Systole.
37	20	4,5	
39	18	4,0	
40	12	3,5	Grosse Pausen, dann merkliche Peristaltik des Ventrikels.
43	13	3,5	
46	15	3,6	Das Herz pulsiert langsam, aber genügend regelmässig.
49	6	1,9	
51	4	0,6	
54	1	—	Die Vorhöfe und der Ventrikel blieben in Diastole stehen.
56	0	0	Völliger Herzstillstand.
59	0	0	Der Versuch ist unterbrochen worden.

B. Beispiele der Protokolle der Versuche an den Herzen der Warmblüter.

Beispiel N° 1.

Ein Kaninchenherz (eines sehr jungen Weibchens). Die Technik ist wie gewöhnlich. Die Nährflüssigkeit LOCKE. S. in Schilderung der Versuche 1, B, 3.

T.	P.	Q (*).	BEMERKUNGEN
0	—	50 / 37|37	Das Herz ist in den LANGENDORFF'schen Apparat eingeführt. Pulsiert nicht. Die Erhöhung der t° der Flüssigkeit und des Druckes ohne Erfolg.
5	—	—	
10	—	—	Eine leichte Massage; bald nach dem begann das Herz sich zu kontrahieren.
15	—	—	
17	—	50 / 37|37	Das Herz pulsiert gut, aber sehr oft.
20	210	—	Kontrahiert sich stark.
22	200	—	Qualitativ vollständig normal.
25	200	—	» eine Kurve aufgenommen : Amplitude 8 mm.
27	200	—	»
28	200	—	» wieder eine Kurve : Amplitude 8 1/4 mm.

(*) Ich bemerke in dieser Rubrik ausser dem Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit, noch den Druck der Flüssigkeiten in den Behältern des Apparates und die Temperatur der Nährflüssigkeit beim Eintritt derselben in die Kranzgefässe; ausserdem noch die t° des Rezipienten, in dem das Herz sich befindet. Ich benutze dazu folgende konventionnelle Abkürzung : z. B. $\frac{50}{37|38}$. Der Zähler (50) ist der mit 2 zu multiplizierende Druck der Flüssigkeit; im Nenner zeigt die links von der enkrechten stehende Zahl die t° der Flüssigkeit, rechts von derselben die t° des Rezipienten.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		50	
29		37 37	*Digitalein* 1 : 10 M.
30	200	—	
51	200	—	Die Herzenkontraktionen schwächer; der Rhythmus regelmässig.
32	180	—	Das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit ist geringer.
—	188	—	
33	180	—	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 5 mm.
—	172	—	
34	168	—	Pulsation langsamer, Kontraktionen schwächer.
—	164	—	Kurve aufgenommen : Amplitude 3 mm , Rhythmus regelmässig.
		50	
35		37 37	Normale Flüssigkeit.
36	168	—	
37	172	—	
38	176	—	Kurve aufgenommen : Amplitude 3 1/2 mm. kleine anakrotische Erhebungen im oberen Teil des aufsteigenden Schenkels der Kurve; die Kurve der einen Kontraktion unterscheidet sich nicht von der andern.
39	180	—	
41	184	—	
42	184	—	Die Ventrikel kontrahieren sich nicht gleichzeitig.
43	184	—	
44	180	—	Kurve aufgenommen: Ampl. 4 mm. die anakrotischen Erhebungen haben sich ausgeglichen; der obere Teil der Kurve ist sehr spitz.
45	184		

Beispiel N° 2.

Herz eines Kaninchens, welches durch einen Schlag auf den Kopf mit einem stumpfen Instrument getötet war. Technik wie gewöhnlich. S. II, B, 2.

		50	
0	—	36 36	Das Herz ist in den Apparat eingebracht 10 Minuten nach dem Tode des Tieres.
3	180	—	Das Herz kontrahiert sich schwach.
5	180	—	
7	180	—	Die Vergrösserung des Druckes und die Erhöhung der t° bessern die Herztätigkeit nicht.
8	176	—	
9	172		Das Herz kontrahiert sich schwach, aber regelmässig.
10	168	16 K. C.	
12	170	16	
14	164	16,5	
16	164	16	
18	160	16	
20	168	16	Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude ist sehr klein.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		50	
21	—	36 | 36	*Digitoxin* 1 : 4 M.
22	160	12 K.C.	Es fliesst bald weniger Flüssigkeit aus dem Herzen.
23	156	9	» » » »
24	160	8	Kontrahiert sich schwächer.
25	164	7	
26	160	7	Kontrahiert sich schwächer und unregelmässiger.
27	164	7	Eine Kurve aufgenommen; die Amplitude noch kleiner und ungleich.
28	88	6	Bald eine starke Verlangsamung der Pulsation.
		50	
29	—	36 | 36	Normale Flüssigkeit.
30	76	—	Die Herzaktion ist dieselbe.
31	76	7	Das Herz kontrahiert sich schwach, aber regelmässiger.
33	76	7	55 / 37 | 37 Vergrösserung des Druckes auf 5 mm. Hg und Erhöhung der t° verbessern die Tätigkeit keineswegs.
35	76	6	
38	84	6	Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude ist gering.
39	76	5,5	

Beispiel N° 3.

Ein Kaninchenherz. S. VII, B, 2.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		55	
0	—	38 | 38	Das Herz ist in den Apparat eingebracht; zuerst pulsiert es schwach, nachher allmählich besser.
5	—	—	
7	120	—	
10	120	—	
12	124	—	Die Tätigkeit ist genügend gut.
15	136	17 K.C.	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 2 1/2 mm.; der Rhythmus ist regelmässig. S. Kurve N° 7.
17	148	18	
19	148	18	
		55	
20	—	38 | 38	*Strophanth. Thoms* (Ouabain) 1 : 2 M
21	148	—	Sofort fliesst weniger Flüssigkeit aus dem Herzen aus.
23	150	4	
24	144	4	Das Herz kontrahiert sich stärker.
25	134	4	S. Kurve N° 8 *a* : Vergrösserung der Amplitude bis 5 1/2 mm.
26	124	4	Die Pulsation des Herzens bedeutend langsamer.
27	150	4	S. Kurve N° 8 *b* : die Amplitude einer Kontraktion ist 6 mm., der andern 7 mm,

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
28	180	4	S. Kurve No 8 *c* : Verkürzung der Amplitude : 6 und 4 1/2 mm.
29	180	4	
30	180	3,5	Arrhythmie deutlicher.
31	240	—	S. Kurve No 8 *d* : starke Arrhythmie und deutliche P-Beschleunigung, so das direkt P zu zählen unmöglich ist; Amplitude gering (etwa 2 mm.).
32	0	—	Stillstand des Herzens in Systole.
		55	
33	0	38 | 38	Normale Flüssigkeit.
34	170	—	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude noch geringer und der Rhythmus ebenso unregelmässig, wie in No 8, *d*.
35	—	10	
36	—	12	
37	102	13	Eine Kurve aufgenommen : Ampl. 4 1/2 mm.; katakrotische Erhebungen, Amplitude der Kontraktionen dieselbe; starke Verlangsamung der P.
39	104	14	
40	—	16	
41	—	20	Eine Kurve aufgenommen : drei—vier Kontrakt. und eine lange Pause, nachher sind die Pausen allmählich kleiner.
42	126	24	S. Kurve No 9 : Arrhythmie gruppenweise : Nachwirkung des Strophanthins.
43	130	25	
44	140	23	
45	138	21	Qualitativ ist die Herztätigkeit fast dieselbe.
46	136	20,5	
47	140	20,5	
48	136	23	
49	136	24	Der Versuch wurde unterbrochen.

Beispiel No 4.

Das Herz eines Katers, welcher mittelst eines Schlages mit der Axt auf den Kopf, getötet wurde. S. VII, B, 1.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		55	
0	—	37 | 37	Das Herz wurde in den Apparat eingebracht.
7	100	10 K.C.	Es kontrahiert sich nicht sehr stark, besonders der linke Ventrikel (Ursache : Art der Tötung des Tieres).
8	100	10	
9	104	9,5	S. Kurve No 10 : Amplitude 2 1/2 mm., regelmässig.
10	104	10	
		55	
11	—	37 | 37	*Adonidin* 1 : 1/2 M.
12	104	—	
13	102	13	S. Kurve No 11 : Amplitude 5 mm.
14	104	16	Das Herz pulsiert regelmässig und genügend stark.
15	106	17	
16	104	20	Es fliesst allmählich mehr Flüssigkeit aus dem Herzen aus.
17	106	21	
18	104	—	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		55	
19	—	37 37	Normale Flüssigkeit.
20	104	—	
21	104	15	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 3 1/2 mm., regelmässig.
22	104	14	Das Herz wird allmählich schwächer.
23	104	11	S. Kurve No 12 : Amplitude 2 1/2 mm.
24	—	10	
		55	
25	—	37 37	*Adonidin* 1 : 1/3 M.
26	104	15	
27	106	19	Die Kontraktionen stärker, es fliesst mehr Flüssigkeit heraus.
28	108	21	S. Kurve No 13 : Amplitude 4 1/2 mm., Herz pulsiert regelmässig.
29	112	22	
		55	
30	—	37 37	Normale Flüssigkeit.
31	112	15	Sofort sind die Herzkontraktionen schwächer und aus den Koronargefässen fliesst weniger Flüssigkeit aus.
32	108	14	
33	110	14	S. Kurve No 14 : Ampl. 2 1/2 mm.; das Herz pulsiert regelmässig.
34	110	13	

Beispiel No 5.

Das Herz eines jungen Kaninchens. S. XV, B, 5.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		50	
0	—	38 37	Das Herz wird in den Apparat eingebracht.
5	138	18 K. C.	Die Herzkontraktionen sind nicht stark, aber regelmässig.
8	136	19	Regelmässige Kontraktionen.
10	136	19	
12	138	18,5	
13	136	19	Eine Kurve aufgenommen.
14	138	19	
		50	
15	—	38 37	*Serum antidiphther.* 125 Ein. (1/4 c.c.) 100 N. F. (oesterr. nicht frisch).
16	132	17	
17	126	17	Das Herz kontrahiert sich allmählich schwächer.
18	120	17	
19	124	17	
20	114	17	Starke P-Verlangsamung.
21	112	17	Eine Kurve aufgenommen.
22	110	17	Die Herzkontraktionen bedeutend schwächer.
23	110		

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
24	—	50 38 37	Normale Flüssigkeit.
25	124	17	
26	128	18	Die Herzkontraktionen etwas stärker und öfter.
27	126	—	Eine Kurve aufgenommen : Ampl. grösser.
28	132	18	
29	132	—	Pulsiert stärker.
30	—	50 37 37	*Serum antidiph.* 250 Ein. (1/2 c.c.) 100 N. F. (oesterr. nicht frisch).
31	124	—	
32	112	16	
33	110	16	Das Herz kontrahiert sich allmählich schwächer.
34	108	—	
35	108	15	
36	100	15	Bedeutende P-Verlangsamung.
37	92	—	Eine Kurve aufgenommen : starke Verringerung der Amplitude.
38	—	50 37 37	Normale Flüssigkeit.
39	128		
40	132	18	Die Herzpulsation etwas stärker und frequenter.
41	130	18	
42	140	—	Kurve : Ampl. etwas grösser.
44	144	—	Bedeutende P-Beschleunigung.

Beispiel N° 6.

Das Herz eines grossen Katers, der durch einen Schlag auf den Kopf getötet wurde. Das Herz wiegt 26,0. S. XVII, B, 4.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
0	—	65 36 36	Das Herz ist in den Apparat eingebracht.
2	152	60 K. C.	Pulsiert genügend gut.
4	148	55	
7	148	52	
9	152	50	
11	148	45	
14	152	40	Das Herz pulsiert gut.
16	148	38	S. Kurve No 73 : Ampl. 6 mm.; pulsiert regelmässig.
17	148	38	

T.	P.	Q	BEMERKUNGEN
		65	
18	—	36 | 36	*Veronal* 1 : 400 T.
19	142	29	
20	128	27	
21	128	24	Das Herz kontrahiert sich etwas schwächer.
22	128	23	
23	124	20	P-Verlangsamung
24	124	20	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 5 mm.; Verlangsamung durch Pauseverlängerung.
25	120	20	
		65	
27	—	36 | 36	Normale Flüssigkeit.
28	120	20	
30	116	20	
31	112	19	Eine Kurve : die Ampl. kürzer, die Herztätigkeit nicht ganz regelmässig (Nachwirkung).
33	112	19	
35	100	17	
36	92	17	Bedeutende P-Verlangsamung.
37	80	17	S. Kurve N° 74 : Ampl. 3 mm. Arrhythmie.
39	144	21	Sehr unregelmässig. S. Kurve N° 75.
41	112	22	
42	106	17	
43	90	16	Arrhythmie.
45	84	15	
46	100	19	Kurve : schwach, unregelmässig und langsam.
47	92	20	
48	140	—	Langsam und unregelmässig.
49	148	19	
50	160	20	
51	160	—	Kurve: starke katakrotische Erhebung; Arrhythmie. Nach Spermin (pro inject.) verschwand die Arrhythmie sofort, die Amplitude wurde grösser.

Beispiel N° 7.

Das Herz eines gefallenen Kaninchens, welches 4 1/2 Stunden nach dem Tode herausgeschnitten war und nachher 1 St. 40 Min. auf Eis gelegen hat. Die Vorhöfe fingen an zu pulsieren bald nach dem Durchspülen der Kranzgefässe mit der LOCKE'schen Flüssigkeit. S. XXII, B, 9.

		50	
0		37 | 37	Das Herz wurde in den Apparat eingebracht.
2	150		Die Ventrikel fingen sofort an genügend zu pulsieren.
4	150		

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
6	156		
9	160		Eine Kurve aufgenommen : Ampl. 3 1/2 mm.
12	200		Schwer zu zählen infolge der frequenten Pulsation.
13	—	50 (37/37)	*a) Strychnin. nitr. cryst. p.* 1 : 150 T.
14	130		Sofort eine starke Verlangsamung der Pulsation.
15	124		
16	120		Eine Kurve aufgenommen : einige Sekunden pulsierte das Herz noch frequent, nachher langsamer.
17	124		
18	116		
19	116		Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 2 mm.
20	—	50 (37/37)	Normale Flüssigkeit.
21	150		
22	180		
23	180		Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 2 1/3 mm.
24	180		
25	—	50 (37/37)	*b) Strychnin. n.* 1 : 100 T.
26	156		
27	128		
28	104		Eine Kurve aufgenommen : Ampl. 3/4 mm. pulsiert regelmässig.
29	96		Eine starke Verlangsamung der P.
30	90		
31	—	50 (37/37)	Normale Flüssigkeit.
32	92		Durch die Verbindungskanüle wurden 3 milligr. Atropin. sulf. eingeführt.
33	96		Resultatlos, d. h. es ist keine P-Beschleunigung eingetreten.
34	96		
35	120		Es fliesst nur klare Nährflüssigkeit ohne Atropin durch; allmähliche P-Beschleunigung.
—	144		
36	140		
37	144		Eine Kurve aufgenommen ; Ampl. 2 1/3 mm.
38	—	50 (37/37)	*c) Strychn.* 1 : 75 T
39	132		
40	128		
41	108		
42	108		Pulsiert vollständig regelmässig.
43	108		
44	100		Pulsiert schwächer.
45	96		Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude kleiner.
46	92		Starke P-Verlangsamung.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		50	
47	—	37 | 37	Normale Nährflüssigkeit.
48	144		
49	160		
50	140		Herz pulsiert regelmässig und stärker.
51	140		
52	144		
53	150		S. Kurve No 88 : Amplitude 4 mm.
		50	
54	—	37 | 37	*d) Strychnin. nitr.* 1 : 25 T.
55	132		
56	120		
—	116		Schwächer, aber regelmässig.
57	100		
58	84		S. Kurve No 89 : Ampl. 2 mm., pulsiert regelmässig aber sehr langsam.
59	84		
60	84		
61	88		
62	88		
		60	
63	—	39 | 38	Normale Flüssigkeit.
64	108		
65	112		Das Herz pulsiert regelmässig und frequenter.
66	124		
67	132		
68	148		S. Kurve No 90 : Ampl. 3 mm.
69	152		Bedeutende P-Beschleunigung.
		60	
70	—	39 | 38	*e) Strychnin* 1 + *Kurarin* 1/2 : 25 T.
71	128		
72	112		Eine Kurve aufgenommen.
73	96		Wie wir sehen, verhindern die Erhöhung des Druckes und der Temperatur den Beginn der P-Verlangsamung nicht.
74	74		Herz pulsiert regelmässig.
75	80		Eine Kurve aufgenommen : kaum merkliche Verringerung der Amplitude und eine starke P-Verlangsamung.
76	76		
		50	
77	—	39 | 38	Normale Flüssigkeit.
78	88		
80	90		Arrhythmie.
82	108		Eine Kurve aufgenommen : nach einer stärken Kontraktion, folgen 2—3 schwache; eine P-Beschleunigung.
83	116		

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		60	
84	—	39 | 38	*f) Strychn.* 1 + *Kurarin* 1/2 : 25 T.
85	108		Die Arrhythmie verschwand sofort.
86	100		
87	76		Pulsiert vollständig regelmässig.
88	76		Eine Kurve aufgenommen.
		60	
89	—	39 | 39	Normale Flüssigkeit.
90	90		Eine noch stärkere Arrhythmie als früher.
91	116		
92	120		Eine Kurve aufgenommen.
95•	150		Starke P-Beschleunigung.
96	152		Eine Kurve aufgenommmen : die Amplitude sehr klein ; deutliche Arrhythmie. Der Versuch wurde unterbrochen.

Erklärung der Zeichnungen auf Tafel I.

Zeichnung 1. — Der WILLIAMS'sche Apparat für die ausgeschnittenen Herzen der Kaltblüter. P_1 und P_2-Reservoirs für die Nährflüssigkeit und mit der zu untersuchenden Substanz. m_1, m_2, m_3, m_4, m_5 und m_6-Gummiröhrchen. 3_1 und 3_2-Klemmen. + T-förmige gläserne Röhre mit einem Stöpsel zum Herauslassen der Luft n_1 und n_2-Ventile. C_1 und C_2-zerlegbare Glasröhrchen. C- das Herz. K- metallische Kanüle mit einem doppelten Gang. T-metallische Hülse mit der Herzkanüle. Am Ende von m_6 befindet sich ein spitzwinklig gebogenes Glasröhrchen, welches die durch das Herz durchgeströmte Flüssigkeit in den Zylinder ableitet. Das übrige ist aus der Zeichnung ersichtlich.

Zeichnung 2. — LANGENDORFF'scher Apparat für ausgeschnittene Herzen der Warmblüter, wie ich ihn benutzte. 1 : Das Wasserbad mit warmen Wasser zum Erwärmen der Nährflüssigkeit. 2 : Warmer, durchfeuchteter Herzrezipient. 8 : Glasplatte (das Fenster des Rezipienten). 3 : Behälter für die normale Nährflüssigkeit und mit den zu untersuchenden Substanzen. 9 : Glastrichter mit Hahn zum Aufgiessen der Flüssigkeit in das Reservoir. 10 : Eine kurze Glasröhre, welche mit dem Gasometer und dem Manometer verbindet. 11 : T-förmiges Glasröhrchen. 12: Glashahn mit drei Gängen. 13: Klemme. 4 : Anschlusskanüle (verbindet das Herz mit den Behältern). 14 : Hg-Thermometer zur Bestimmung der Temperatur der dem Herzen zuströmenden Speiseflüssigkeit. 15 : Thermometer zur Bestimming der Temperatur des Rezipienten. 6 : Die Aufnahmekapsel des Registrierapparates. 7 : Ein metallischer Hahn zum Herauslassen des Wassers aus dem Wasserbade. 16 : Hohler metallischer Würfel mit vier Zweigen (Röhrchen), von denen einer zum Gasometer und einer zum Hg-manometer führt. Die übrigen Teile des Apparates sind auf der Zeichnung nicht eingetragen, um die Hauptteile nicht zu verdecken.

Erklärung der Kurven auf Tafel II—IV.

Die hier beigefügten Kurven stellen Beispiele der qualitativen Veränderungen der Tätigkeit der Warmblüterherzen unter dem Einfluss verschiedener Substanzen dar. Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen, d. h. so wie sie aufgenommen wurden. Das erste Stück bedeutet die Kurve der Herztätigkeit vor dem Durchströmen mit der zu untersuchenden Substanz, und das zweite sofort nach dem Aufhören des Fliessens dieser Substanz, d. h. die beiden Kurven charakterisieren die Herztätigkeit während des Durchströmens mit der Nährflüssigkeit vor und dicht nach dem Durchleiten des Giftes. Am Ende jeder kurzen Erklärung eines Beispieles ist angegeben, wo eine ausführlichere zu finden ist, wobei die römische Ziffer die Nummer der Substanz, die arabische die Nummer des Versuches am ausgeschnittenen Warmblüterherzen bedeutet. Die Zeit ist am Ende jeder Tabelle in Sekunden angegebenen. M. bedeutet nicht Mille sondern Million, T. bedeutet Tausend.

N° 2 : Die Kurve der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens während des Versuches mit Digitalinum purum in einer Konzentration 1 : 13 M. (Arrhythmie, Verlangsamung der P und Verringerung der Amplitude der Herzkontraktionen. N° 1 : Herztätigkeit unmittelbar vor dem Versuche mit dem Digitalinum. N° 3 : Kurve der Herztätigkeit nach dem Versuch mit Digitalin (ungünstige Nachwirkung). Ausführlicheres siehe bei Substanz III, Versuch 1.

No 5 : Infus. fol. Digitalis purp. 1 : 2 4/10 M. (Vergrösserung der Amplitude und eine geringe Verlangsamung der P). No 4 : vor, No 6 : nach (günstige Nachwirkung). Siehe V, 4.

No 8 : Strophanth. Thoms 1 : 2 M. (*a* : Verlangsamung der P und eine Vergrösserung der Amplitude, *b* und *c* : P-Beschleunigung und Beginn der Arrhythmie, *d* : starke Verringerung der Amplitude, Beschleunigung der P und eine Arrhythmie). No 7 : vor, No 9 : nach (Arrhythmie als Nachwirkung). S. VII, 2.

No 11 : Adonidin : 1 : 1/2 M. (Vergrösserung der Amplitude), No 10 : vor, No 12 : nach. S. VIII, 1.

No 13 : Adonidin 1 : 1/3 M. (Vergrösserung der Amplitude), No 12 : vor, No 14 : nach. S. VIII, 1.

No 16 : Helleborein 1 : 1 1/2 M. (starke Verkürzung der Amplitude), No 15 : vor, No 17 : nach (ungünstige Nachwirkung). S. IX, 4.

No 19 : Coronillin 1 : 3 M. (Verlängerung der Amplitude), No 18 : vor, No 20 : nach (günstige Nachwirkung). S. X, 2.

No 22 : Coronillin 1 : 2 M. (Verlängerung der Amplitude), No 21 vor, No 23 : nach. S. X, 6.

No 25 : Coronillin 1 : 1 M. (Verlängerung der Amplitude), No 24 : vor, No 26 : nach. S. X, 10.

No 27, *a* und *b* : Coronillin 1 : 1/5 M. (als Nachwirkung, Arrhythmie mit einer starken P-Verlangsamung). S. X, 18.

No 29 : Baryum chloratum 1 : 1/10 M. (Vergrösserung der Amplitude), No 28 : vor, No 30 : nach. S. XI, 3.

No 31 : Baryum chloratum 1 : 1/40 M. (Vergrösserung der Amplitude, Verlangsamung der P und Arrhythmie). S. XI, 5 *b*.

No 33 : Pyramidon 1 : 4 M. (Regulierung des Rhythmus und Vergrösserung der Amplitude), No 32 : vor, No 34 : nach (Wiederholung der Arrhythmie). S. XII, 1.

No 36 : Pyramidon 1 : 4/10 M. (Vergrösserung der Amplitude), No 35 : vor, No 37 : nach. S. XII, 7.

No 39, *a* und *b* : Sperminum hydrochl. pro inject. PÖHL 1 : 10 T. (starke Vergrösserung der Amplitude *(a)* und nach einer 1/4 Stunde eine Arrhythmie *(b)*, No 38 : vor, No 40 : nach. S. XIII, 1.

No 42 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 6600 (Regulierung des Rhythmus), No 41 : vor (starke Arrhythmie), No 43 : nach (wieder Arrhythmie). S. XIII, 8.



No 45 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 6600 (starke Vergrösserung der Amplitude). No 44 : vor, No 46 : nach. S. XIII, 9.

No 48 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 5000 (starke Vergrösserung der Amplitude), No 47 : vor, No 49 : nach. S. XIII, 10.

No 51 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 5000 (starke Verlängerung der Amplitude und Rhythmusregulierung), No 50 : vor (deutliche Arrhythmie), No 52 : nach. S. XIII, 11.

No 54 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 3300 (starke Verlängerung der Amplitude und Regulierung des Rhythmus). S. S. XIII, 13.

No 57 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 3300 (Verkürzung der Amplitude und eine starke Arrhythmie, Herz eines Weibchens), No 56 : vor. S. XIII, 18.

No 59 : Serum antidiphthericum 12 1/2 % : 100 (Amplitude ist nicht kleiner geworden), No 58 : vor, No 60 : nach. S. XV, 1.

No 62 : Yohimbinum hydrochl. RIEDEL 1 : 4 M. (starke Verkürzung der Amplitude), No 61 : vor, No 63 : nach (ungünstige Nachwirkung). S. XVI, 1.

No 65 : Yohimbinum hydrochl. RIEDEL 1 : 3 M. (Verkürzung der Amplitude), No 64 : vor, No 66 : nach (Verkürzung der Amplitude als Nachwirkung). S. XVI, 2.

No 68 : Yohimbinum hydrochl. RIEDEL 1 : 4/10 M. (starke Verkürzung der Amplitude), No 67 : vor, No 69 : nach (Amplitude hat sich nicht wiederhergestellt). S. XVI, 6.

No 71 : Veronal 1 : 800 T. (Verkürzung der Amplitude und Arrythmie), No 70 : vor, No 72 : nach (Arrythmie). S. XVII, 3.

No 73 : Vor der Veronaleinwirkung. No 74 : Nachwirkung des Veronals 1 : 400 T. (Verkürzung der Amplitude und Arrythmie), No 75 : etwas später (starke Arrhythmie). S. XVII, 4.

No 77 : Chin. mur. 1 : 1 M. (Regulierung des Rhythmus), No 76 : vor, No 78 : nach. S. XIX, 2.

No 80 : Chin. mur. 1 : 400 T. (Verkürzung der Amplitude), No 79 : vor, No 81 : nach (Arrhythmie). S. XIX, 3.

No 83 : Strychn. nitr. 1 : 300 T. (P-Verlangsamung und Amplitudenverkürzung), No 82 : vor. S. XXII, 2.

No 85 : Strychn. nitr. 1 : 200 T. (P-Verlangsamung und Amplitudenverkürzung), No 84 : vor, S. XXII, 4.

No 87 : Strychn. nitr. 1 : 100 T. (Regulierung des Rhythmus, P-Verlangsamung und Verkürzung der Amplitude), No 86 : vor. S. XXII, 7.



No 89 : Strychnin. nitr. 1 : 25 T. (Verlangsamung der P und Verkürzung der Amplitude), No 88 : vor, No 90 : nach. S. XXII, *d*.

No 92 : Arecolin. hydr. 1 : 1 6/10 M. (Starke P-Verlangsamung), No 91 : vor, No 93 : nach, (vollständige Wiederherstellung der Herztätigkeit). S. XXIII, 3.

No 95 : Arecolin. hydr. 1 : 6/10 M. (P-Verlangsamung und Stillstand), No 94 : vor, No 96 : nach, (vollständige Wiederherstellung der Herztätigkeit). S. XXIII, 4.

No 88 : Muscarin hydr. 1 : 200 T. (Stillstand), No 69 : Zusatz von Kurarin (Wiederherstellung der P und Verlängerung der Amplitude), No 97 : vor, No 100 : nach. S. XXV, 2, *a*.

No 102 : Nicotin. hydr. 1 : 200 T. (Regulierung des Rhythmus und Verlängerung der Amplitude), No 101 : vor, No 103 : nach. S. XXVI, 8.

No 105 : Nicotin. hydr. 1 : 50 T. (Beschleunigung der P und Verlängerung der Amplitude), No 104 : vor. S. PXVI, 6.

No 107 : Nicotin. hydrochl. 1 : 10 T. (Vergrösserung der Amplitude und Regulierung des Rhythmus), No 106 ; vor. S. XXVI, 9.

No 109 : Nicotin. hydr. 1 : 100 T. (Vergrösserung der Amplitude. No 108 : vor, No 110 : nach. S. XXVI, 4.

No 112, *a* und *b* : Aconitin. h. 1 : 300 T. (Beschleunigung der P und Verkürzung der Amplitude), No 111 : vor. S. XXVII, 7.

Alles, was ich hier die Möglichkeit hatte mitzuteilen, verdanke ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr R. Kobert, welcher mir das Thema gab, mir alles für meine Arbeit Nötige zur unbeschränkten Verfügung stellte und mir in jeglicher Beziehung immer und mit der grössten Bereitwilligkeit behülflich war, wo er nur konnte, wofür ich ihm hiemit an dieser Stelle *meinen aufrichtigsten und tiefgefühltesten Dank ausspreche.* Herrn Professor Dr Langendorff danke ich in meinem und Prof. Kobert's Namen für vielfache Beihilfe namentlich bei der Herrichtung des Apparates und der Erlernung der Methodik.

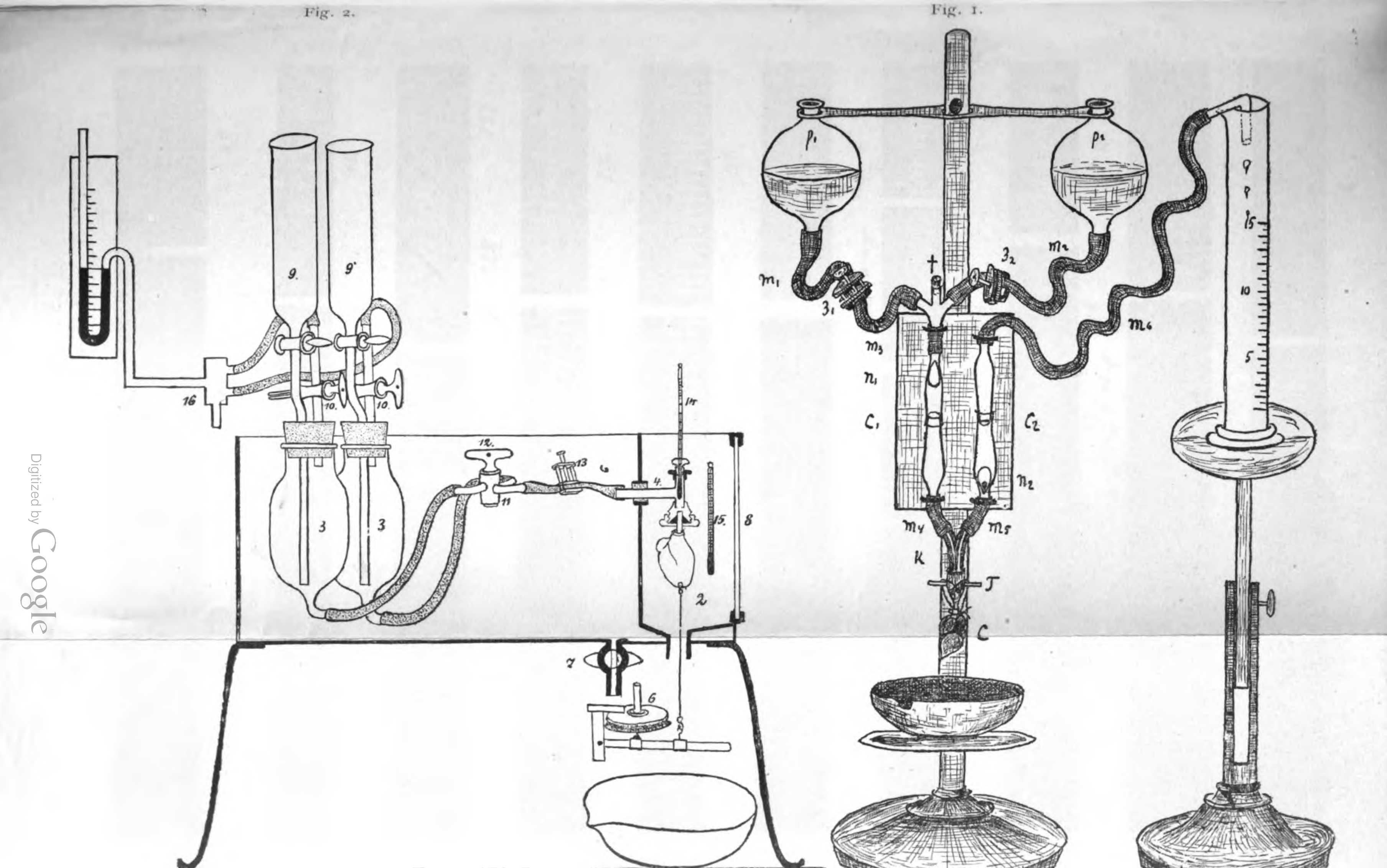
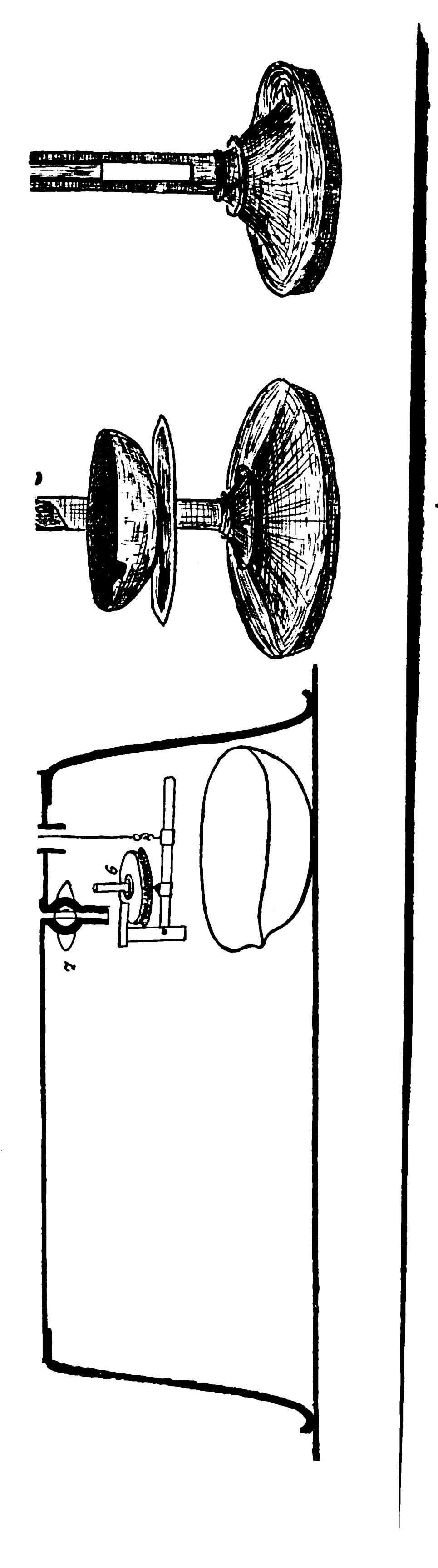
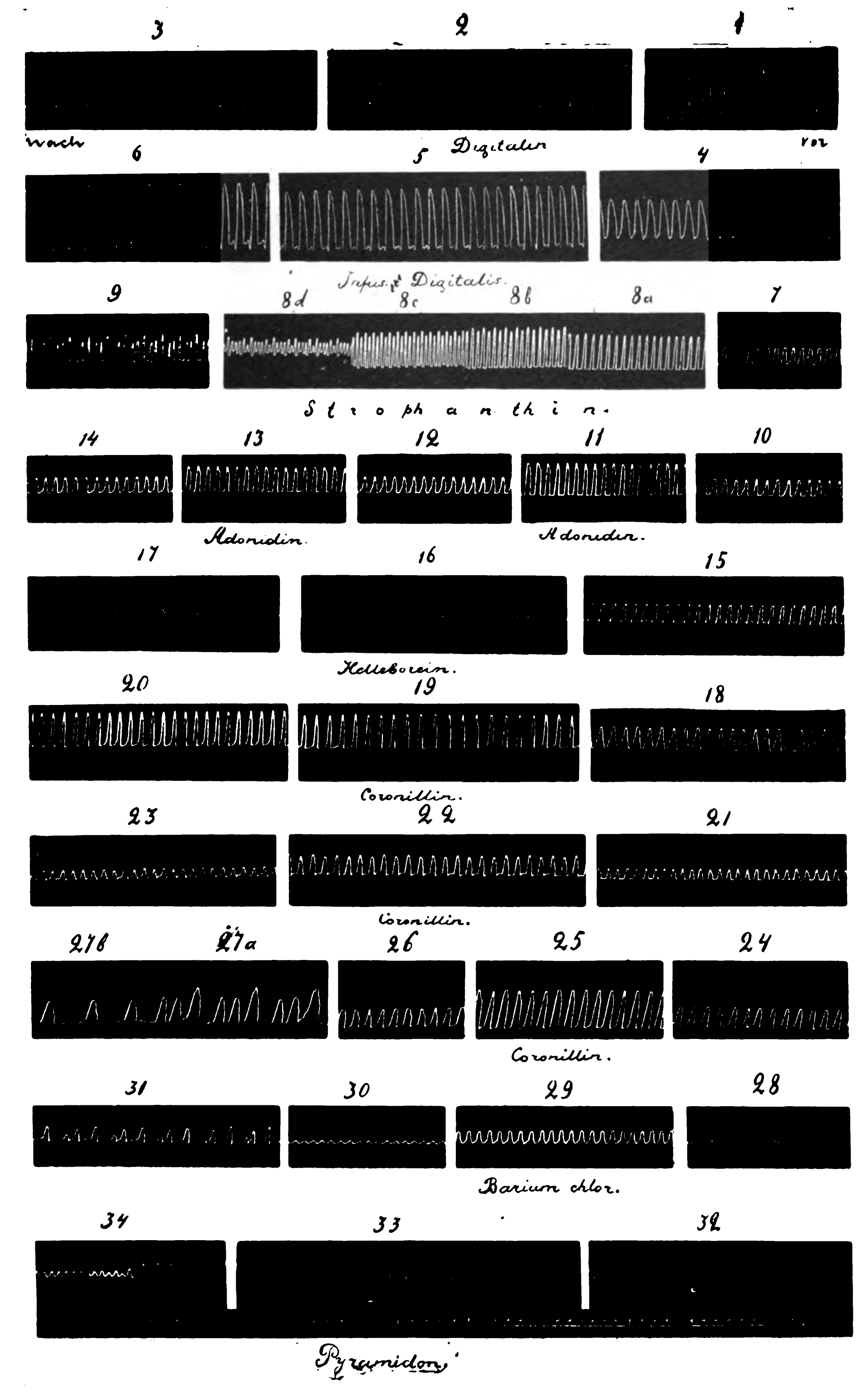
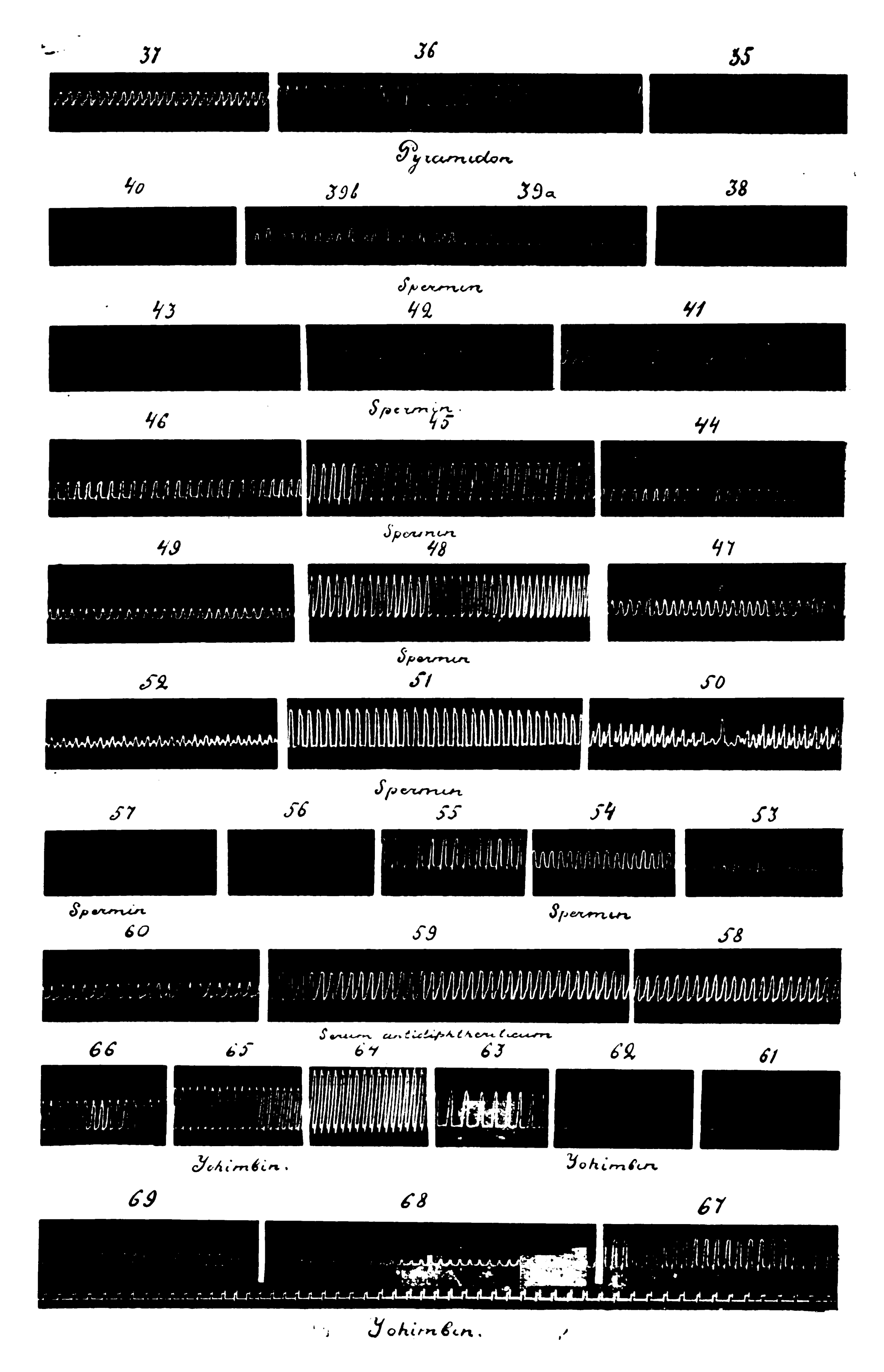


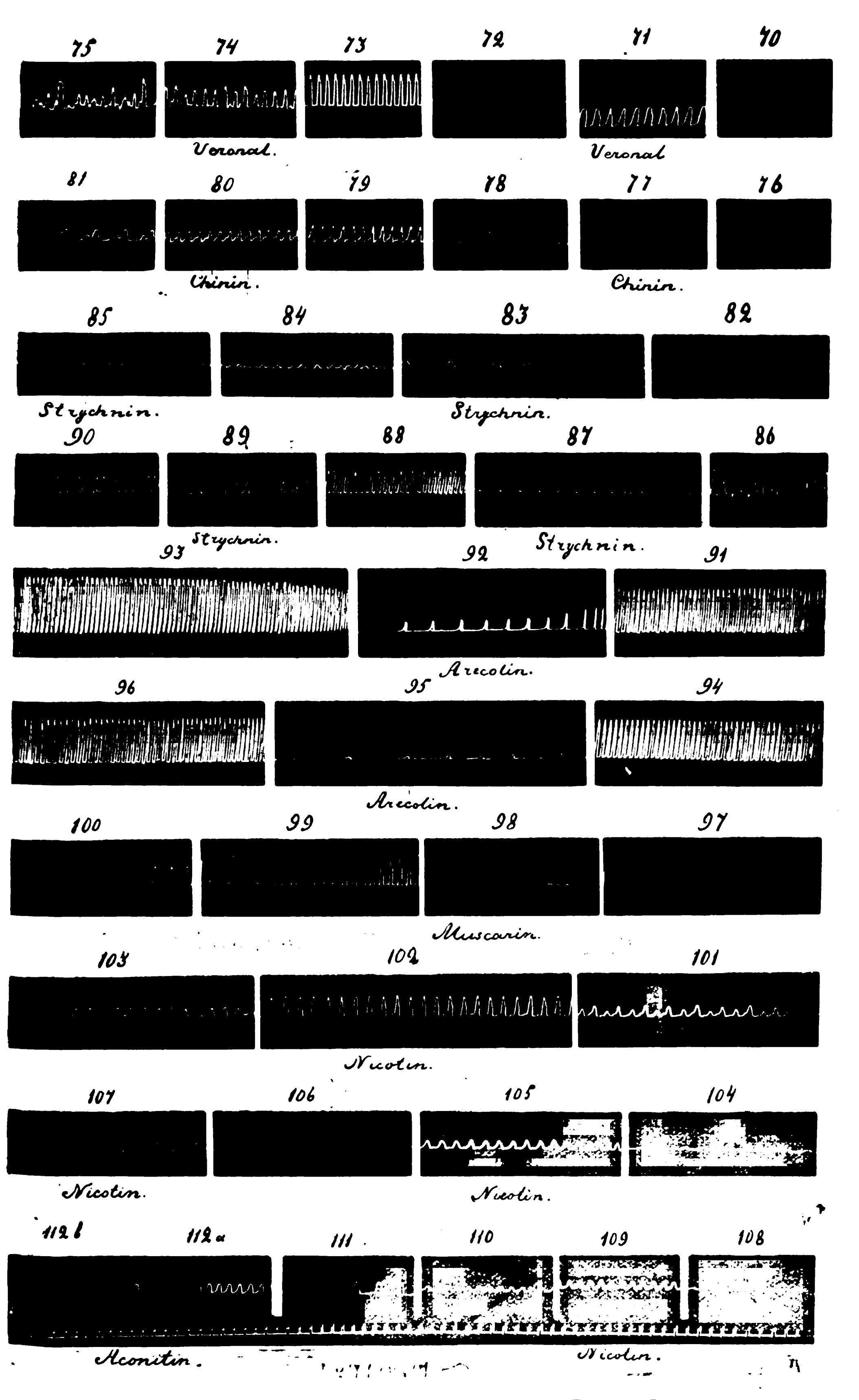
Fig. 2.

Fig. 1.




3
2
1
nach
6
5
Digitalin
4
vor
Infus. Digitalis.
9
8d
8c
8b
8a
7
Strophanthin.
14
13
12
11
10
Adonidin.
Adonidin.
17
16
15
Helleborein.
20
19
18
Coronillin.
23
22
21
Coronillin.
27b
27a
26
25
24
Coronillin.
31
30
29
28
Barium chlor.
34
33
32
Pyramidon.


37
36
35
Pyramidon
40
39b
39a
38
Spermin
43
42
41
Spermin.
46
45
44
Spermin
49
48
47
Spermin
52
51
50
Spermin
57
56
55
54
53
Spermin
Spermin
60
59
58
Serum antidiphthericum
66
65
64
63
62
61
Yohimbin.
Yohimbin
69
68
67
Yohimbin.


75
74
73
72
71
70
Veronal.
Veronal
81
80
79
78
77
76
Chinin.
Chinin.
85
84
83
82
Strychnin.
Strychnin.
90
89
88
87
86
93
Strychnin.
92
Strychnin.
91
Arecolin.
96
95
94
Arecolin.
100
99
98
97
Muscarin.
103
102
101
Nicotin.
107
106
105
104
Nicotin.
Nicotin.
112 b
112 a
111
110
109
108
Aconitin.
Nicotin.

Aus dem Laboratorium für allgemeine Pathologie der Kais. Universität Warrchau.

Ueber die Einführung hypertonischer Lösungen ins Blut

von

N. USCHINSKY.

Es ist bekannt, dass der höhere Organismus eine chemische Beständigkeit des Mediums, in welchem seine Zellen leben, des Blutes und der Lymphe, zu bewahren bestrebt ist. Dasselbe gilt auch für molekulare Verhältnisse. In beiden Fällen spielen die Gewebe eine nicht unbedeutende Rolle. Bald nehmen sie Salze ein, bald scheiden sie dieselben wieder ins Blut aus und erhalten auf diese Weise die erwähnte Beständigkeit des letzteren.

Diese Fähigkeit der Gewebe erscheint um so merkwürdiger, wenn wir uns erinnern, dass überhaupt die Gewebe eine höhere molekuläre Konzentration als das Blut besitzen Nach meinen Bestimmungen (1) ist die Gefrierpunktserniedrigung des Lebergewebes des Kaninchen 0,68—0,71°C., die des Nierengewebes 0,78°C.

Nach Kraus (2) zeigt der Mäusepressaft eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,83°C. Castaigne et Rathery (3) haben gezeigt, dass eine NaCl-Lösung mit $\Delta = 0{,}78$°C. dem Nierengewebe isotonisch ist. Sabattani (4)

(1) Arbeiten d. russisch-Mediz.-Gesellesehaft der Universit. Warschau. Bd. 13, 1901 (Russisch).

(2) Deut. Med. Wochenschr., No 14, 1903. Siehe auch Fredericq: *Cryoscopie des solides de l'organisme.* Bullet. de l'Acad. de Méd. de Belgique, XVI, 10.

(3) Arch. de Méd. expér. Septembre 1903.

(4) Journal de physiol., Nov. 1901 et Arch. ital. de biol., 1901.

giebt noch niedrigere Ziffern für Gewebe; nichts desto weniger sind die Gewebe im Stande, nicht nur dem Blute den Ueberschuss ihrer Jonen abzugeben, sondern auch manchmal aus dem Blute Salze aufzunehmen; sie wirken in diesen Fällen wie eine elastische Feder, welche alle Stösse in der Sphäre der Molekularverhältnisse ausgleicht.

Als Beispiel führe ich folgende Beobachtungen an. Wir machten bei Kaninchen alle 2—3 Tage im Laufe von 2—3 Wochen Aderlässe; jedes Mal wurde dem Tiere ungefähr 1/6 des gesammten Blutes entzogen. Trotz der grossen Verdünnung des Blutes, welche aus dem Hämoglobingehalte zu ersehen war, änderte sich der Gefrierpunkt des Blutes nicht. Das osmotische Aequivalent des Blutes wurde hier sicherlich durch die Gewebe regulirt. Zum Beispiel :

Dat.	Gewicht des Kaninchens in gr.	Blutentnahme in c.c.	BEMERKUNGEN	Δ des Blutes
8/II 04	2150	25	mit 80 % Hb-Gehalt (nach Gowers)	—0,535°
10/II 04	2230	25		—0,54°
12/II 04	1945	25		—0,54°
15/II 04	1945	22	Krämpfe; 20 c.c. NaCl-Lösung mit Δ = —0,41°C. eingeführt	—0,54°
22/II 04	1660	22	Krämpfe; NaCl-Lösung	—0,55°
26/II 04	1320	12	Hb-Gehalt 30 % nach Gowers	—0,551°

Herr Dr Fedorowitsch hat in unserem Laboratorium Versuche angestellt, welche beweisen, dass gleich nach dem Aderlass der Gefrierpunkt des Blutes sinkt, der Verdünnung ungeachtet. (Die flüssigen Bestandteile des Blutes ergänzen sich ja, wie bekannt, früher als die festen.)

Nach deutlicher erscheint die Richtigkeit des Gesagten bei Einführung von anisotonischen Lösungen ins Blut, besonders bei gleizeitiger Extirpation der Nieren.

So haben sich Achard et Loeper(1) davon überzeugt, dass nach Injektion von destilliertem Wasser oder NaCl-Lösung mit Δ = —0,4 1°C. in das Blut von Kaninchen der Gefrierpunkt des Blutes bald zur Norm wiederkehrt, sogar bei Tieren mit unterbundenen pedicula renum. Dieselben Autoren haben früher(2) eine höchst interessante Beobachtung gemacht, dass, obschon nach NaCl-Einspritzung die chemische Analyse ein Vermehrung der Salzgehaltes im Blute zeigt, doch dessen

(1) Société de Biologie. 15 février 1902.

(2) Ibidem, 1901.

Gefrierspunktserniedrigung wenig verändert wird. Die Autoren suchen dies durch die Tätigkeit des Organismus, die Dissotiation der Salze zu regulieren, zu erklären. Im Jahre 1902 kam auch O. LOEWI (1) zu dem Schlusse, dass nicht alle Salze und Krystalloide sich im Organismus in freiem dissotiationsfähigem Zustande befinden; ein aliquoter Teil derselben soll in Verbindung mit Kolloiden stehen und so keinen Anteil an osmotischen Prozessen haben.

Diese Ergebnisse bewogen mich einige Beobachtungen zu machen, um die molekularen Beziehungen zwischen Geweben und Blut kennen zu lernen. Ich habe starke anisotonische Lösungen von NaCl, Na_2SO_4, Glukose, Rohrzucker, Harnstoff ins Blut injiziert, und alsdann Δ der Gewebe und des Blutes genau bestimmt.

NaCl wurde in 10 %-Lösung und in Mengen von 2—2,4 gr. Salz pro Kilogr. Tier ins Blut injiziert. Andere Stoffe wurden, wie erwähnt, in dem 10 % NaCl isotonischen Lösungen gegeben, das heisst Na_2SO_4 in 29 %, Glukose in 60 %, Rohrzucker in 115 %, Harnstoff in 10 %-Lösung.

Die Bestimmung des Gefrierpunktes der Gewebe bringt manche Schwierigkeiten mit sich und kann nur annähernd festgestellt werden. Das Organ von einem durch Aderlass und Gehirnstich getöteten Tiere wurde mit einer Scheere zerkleinert und möglichst schnell im Porzellanmörser zu einem gleichförmigen Brei zerrieben, sodass im Kryoskop das Umrühren ausgeführt werden konnte.

Die Resultate müssen gewiss cum grano salis genommen werden, indessen wir sind bis jetzt noch nicht im Besitze einer besseren Methodik. Ich beschäftige mich augenblicklich mit dieser Frage und hoffe bessere Resultate vielleicht mit dem Pressaft zu erhalten; diese vorliegende Arbeit ist aber mit der erwähnten Methodik ausgeführt worden.

Einführung der NaCl-Lösung.

Die Resultate sind in Tafeln I und II dargestellt.

In allen Versuchen, an normalen Kaninchen und an solchen, deren Nieren extirpiert wurden, sehen wir ein merkliches Sinken des Δ der Organe, besonders der Leber; während der Gefrierpunkt des Blutes mehr oder weniger schnell zur Norm zurückzukehren sucht. Bemerkenswert ist diese Erscheinung an Tieren nach Exstirpation der Nieren; hier sinkt Δ der Leber viel bedeutender.

Im Darmkanal ist eine besonders grosse Anhäufung von Flüssigkeit

(1) Arch. f. experiment. Pathologie, Bd. 48.



nicht zu bemerken; dieselbe hat fast immer eine Gefrierpunktserniedrigung von 0.71°C.—0,76°C. Oft ist die Darmflüssigkeit grünlich gefärbt, was auf eine starke Gallenausscheidung hinweist.

Einführung der Na_2SO_4-Lösung.

Eine 29 % Na_2SO_4-Lösung verursacht keine bemerkengswerten Erscheinungen im Blute, selbst bei Dosen von 5,5—5,7 gr. Na_2SO_4 pro Kilogramm des Tieres.

Die Gefrierpunktserniedrigung der Leber ist hier kleiner als bei Eingabe von NaCl.

Im Darmkanal ist keine Anhäufung von Flüssigkeit zu bemerken; manchmal war es schwer, aus dem Dünndarm genügende Mengen Flüssigkeit für die kryoskopische Untersuchung zu sammeln. Das Peritoneum zeigt gleichfalls keinerlei Flüssigkeitansammlung, auch nicht bei Tieren mit extirpierten Nieren. Man bekommt den Eindruck, dass die Na_2SO_4 Wirkung auf die Gefässe weniger schädlich ist als die des NaCl. Vergleiche Tafel II.

Einführung von Traubenzucker ins Blut.

Bei Einführung einer 60 % Glukose-Lösung in Mengen von 12—15 gr. Glukose pro Kilogr. Kaninchen mit gesunden Nieren, wird eine grosse Masse des Zuckers in kurzer Zeit im Harne ausgeschieden, und das Tier bietet manchmal, ausser einer gewissen Schläfrigkeit, keine besonderen Erscheinungen dar. Bei Tieren, deren Nieren extirpiert wurden, erscheinen oft 1—1 1/2 Stunden nach der Einspritzung fibrilläre Zuckungen der Muskeln, welche bei Bewegungsversuchen in allgemeine Krämpfe übergehen.

Der kryoskopische Punkt des Blutes kehrt langsamer zur Norm als bei NaCl-Einspritzungen (wie es auch zu erwarten ist, wenn man die Molekülgrössen mit einander vergleicht). Δ des Dündarminhaltes, welcher sich in mässigen Quantitäten ansammelt, schwankt zwischen 0,69—0,78°C.

Die Leber nimmt einen grossen Anteil an der Entfernung des Traubenzuckers aus dem Blute. Ihr Gefrierpunkt sinkt aber wenig, da die krystalloide Glukose in kolloides Glykogen übergeht, wovon ich mich durch mikroskopische Untersuchung überzeugt habe. Die Leber erscheint dabei mit Glykogen überfüllt. In den meisten Fällen konnte man bei auftretenden Krämpfen im Blute Azeton durch Abdestillieren mit Ac. tartaricum nachweisen. (Siehe Tafel IV.)

Einführung von Rohrzucker ins Blut.

Die Einführung von 115 %-Lösung dieses Zuckers in Dosen bis 23 gr. pro Kilo wird von den Kaninchen leichter vertragen, als die der Glukose. In allen Geweben und Flüssigkeiten solcher Tiere konnte man nach einiger Zeit Glukose konstatieren. Das Kochen der Gewebe 3 Stunden nach Einführung des Rohrzuckers mit schwacher H_2SO_4 bewirkte eine Erhöhung der Menge der Glukose.

Manchmal waren auch hier Muskelzuckungen zu sehen, welche aber nicht früher als 2 1/2—3 1/2 Stunden nach der Zuckereinführung zum Vorschein kamen.

Die kryoskopischen Ergebnisse unterscheiden sich wenig von denen bei Glukoseeinspritzung In der Leber konnte man mikroskopisch immer grosse Quantitäten von Glykogen wahrnehmen. (Tafel III.)

Einführung von Harnstoff.

Die 10 %-ige Harnstofflösung wurde in Mengen bis zu 2—3 gr. Harnstoff pro Kilo Tier injiziert. 1 1/2 Stunden nach Einführung erscheinen heftige Krämpfe, Opistotonus, Koma und Tod. Im Beispiele der Tafel IV war 1 1/2 Stunden nach Einspritzung 0,7 % Harnstoff im Blute, im Inhalte des Dünndarmes 1,3 % nachweisbar, Δ der Leber ist bis auf — 0,82°C. gesunken.

Aus den angeführten Experimenten ergiebt sich, dass auch nach Extirpation der Nieren die eingespritzen Stoffe nicht im Blute bleiben, sondern dass sie von gewissen Organen: Leber, Muskeln, aufgenommen und teilweise auch ins Darmlumen ausgeschieden werden. Die Salze bilden dabei wahrscheinlich eine Verbindung mit Kolloiden, wie es Achard und Loeper für NaCl, Otto Loewi für Phosphate gesehen haben; Kohlehydrate gehen in Kolloide über. Es werden also vom Organismus alle Mittel in Tätigkeit gesetzt, um den osmotischen Druck des Blutes zu regulieren.

Zum Schlusse seien einige Bemerkungen über die Bedingungen der Ausscheidung des grossen NaCl-Mengen durch die normale Niere gestattet. Bald nach Einführung wird das gesammte eingeführte Salz ausgeschieden, und in manchen Fällen wird sogar eine grössere Quantität NaCl, durch den Urin eliminiert als eingeführt worden war.

Die kryoskopische und chemische Analyse des Harnes zeigt, dass bei weitem nicht die gesammte Menge von NaCl, welches nach Mohr oder Volhard bestimmt werden kann, als solches ausgeschieden wird. Es

erscheint vielmehr ein Teil davon in dissoziierter Form an irgend eine Substanz gebunden.

Δ (Gefrierpunkt) und $\varkappa$ (Leitungsvermögen des Harnes) ändern sich nicht parallel mit dem Gehalt an NaCl, wie dies aus Tabelle IV. ersichtlich ist. Bei 2,6 % NaCl-Gehalt war Δ des Harnes = — 0,91°C., also höher als es zu erwarten wäre, wenn der Harn nichts ausser NaCl enthielte. 1 % NaCl gefriert bei — 0,605°C.; 2,6 % bei — 1,56°C.; und unser Harn mit 2,6 % NaCl gefriert bei 0,91°C.! Weiter, $\varkappa$ desselben Harns mit 2,6 % NaCl ist gleich 227×10^{-4}; $\varkappa$ des Harns mit 0,8 % NaCl = $2\ 9 \times 10^{-4}$. Das Leitungsvermögen aber der 2,6 % NaCl ist gleich 368×10^{-4}; der der 0,8 % NaCl-Lösung 128×10^{-4}. (Unmittelbare Bestimmung und Berechnung nach Kohlrausch und Hohlborn.)

Bis jetzt ist es mir nicht gelungen den Zustand, in welchem sich das NaCl befindet, zu bestimmen. Bei der Titration mit Silbernitrat wird das gesammte Cl ausgefällt. Beim Sieden bleibt die NaCl-Verbindung ungestört, da Sieden sehr wenig Δ und $\varkappa$ des Harnes ändert. Und endlich, Verdünnung (siehe Rubrik $\frac{\varkappa \infty}{\varkappa}$ der Tafel IV) hat auch kein besondere Wirkung. $\frac{\varkappa \infty}{\varkappa}$ ist hier gleich 1,5 — 1,65; für NaCl-Lösungen aber ungefähr 1,9. Also in unserem Falle bekamen wir keine volle Dissotiation des NaCl. N-Bestimmungen zeigen nur eine unbedeutende Vergrösserung der N-Ausscheidung.

TAFEL I.

Gewicht des Kaninchens	Menge der eingeführten 10 % NaCl-Lösung in c.c.	NaCl pro Kilo	Menge des Harnes	NaCl im Harne	GEFRIERPUNKTSERNIEDRIGUNG (Δ)						Zeit zwischen Einspritzung d. NaCl und Bestimmung
					Harn	Blut	Leber	Niere	Muskel	Gehirn	
1900	Normales Tier				—1.89	0.54	0.68	0.79	—	—	—
1950					—	0.55	0.66	0.78	—	—	—
1900					—	0.545	0.69	0.785	—	—	—
2015					—	0.54	0.68	0.79	—	—	—
2600	Zu falliger Tod durch Aderlass.				—	0.56	0.75	0.88	—	0.68	—

Einspritzung von 10 % NaCl einem Tiere mit gesunden Nieren.

Gewicht des Kaninchens	Menge der eingeführten 10 % NaCl-Lösung in c.c.	NaCl pro Kilo	Menge des Harnes	NaCl im Harne	Harn	Blut	Leber	Niere	Muskel	Gehirn	Zeit zwischen Einspritzung d. NaCl und Bestimmung
2250	15	0.7	70	—	1.66	0.545	0.85 (?)	0.87	—	—	1 Stunde
2475	23	0.9	30	—	1.94	0.55	0.71	0.94	—	—	3 Stunden
2100	20	0.95	—	—	1.11	0.61	—	0.94	—	—	1 1/2 St.
3280	37	1.2	120	—	1.15	0.60	0.85	0.84	0.89	—	1 1/2 St.
2580	40	1.6	—	—	—	0.68	0.82	0.85	0.91	—	15 Minut.
1920	30	1.5	135	3.38	1.64	0.63	0.80	0.92	—	0.80	3 Stunden
2080	40	2.0	—	—	1.00	0.68	0.87	0.91	0.89	—	1/2 Stunde
1880	37	2.0	140	3.27	—	0.64	0.75	0.83	—	—	1/2 Stunde
2575	50	2.0	125	5.04	—	0.59	0.78	0.93	—	0.67	20 St.
2090	40	2.0	210	6.06	1.35	0.56	0.73	0.86	—	—	20 St.
1770	40	2.2	140	3.0	1.04	0.72	0.84	0.90	—	0.82	2 1/2 St.
2580	62	2.5	190	6.0	1.25	0.74	1.02	1.03	—	0.84	3 Stunden
2080	55	2.5	200	—	1.15	0.77	1.04	0.91	0.95	—	2 Stunden
2180	60	3.0	80	—	1.09	0.77	0.99	0.89	0.99	—	2 Stunden

TAFEL II.

Gewicht des Kaninchens	Menge der eingeführten 10 % NaCl-Lösung	NaCl pro Kilo	GEFRIERPUNKT (Δ) Blut	Leber	Niere	Flüssigkeit im Peritoneum	Flüssigkeit aus d. Dünndarme	Zeit	
Einführung v. 10 % NaCl u. Unterbindung d. Ureteren.									
2030	40	2.0	0.72	1.08	0.82	—	0.76	3 St.	
2060	30	1.5	0.68	0.88	0.73	0.71	0.64	24 St.	
2220	44	2.0	0.715	0.76	0.75	—	—	22 St.	
2050	30	1.5	0.63	1.05	0.72	0.63	0.67	2 1/2 St	
Einführung v. 10 % NaCl u. Extirpation d. Nieren.									
1520	2.25	1.5	0.71	0.77	—	—	0.76	23 St.	
1800	36.0	2.0	0.69	0.95	—	0.68	0.73	3 1/4 St.	
20 % NaCl									
2550	25	2.0	0.73	1.07	—	—	0.86	1 3/4 St.	NaCl im Dünndarme ungefähr 0,86 %.
2400	24	2.0	0.77	1.01	—	—	0.81	2 1/2 St.	Δ d. Blutes unmittelbar nach der Einspritz. = 0,88°C; NaCl im Blute am Ende des versuches 1,012 %.
Einführung d. 29 % Na_2SO_4; Extirpation der Nieren.									
1970	40	5.3	0.63	0.83	—	—	0.65	3 3/4 St.	
1800	36	2.0	0.57	0.67	—	—	0.61	2 1/2 St.	
2920	60	2.0	0.60	0.67	—	—	0.56	3 St.	
2520	62	2.5	0.58	0.72	—	—	0.61	3 St.	

TAFEL III.

Gewicht des Kaninchens	Menge der eingeführten Lösung	Zucker pro Kilo	(Δ) Blut	Leber	Niere	Flüssigkeit im Peritoneum	Dünndarm	Zeit	
Einführung de 60 % Glukoselösung.									
1650	40	14	0.85	0.83	—	—	0.79	1 St.	Extirpat. beider Nieren.
2130 (dasselbe Tier)	42	12	—0.58	—	—	—	—	3 St.	Nieren gesund; nacher Extirpat. d. Nieren. Hämoglobin vor Einspritzung 68 %; 23 Stunden später 58 % n. GOWERS.
1926 (dasselbe Tier)	40	12	0.73	0.85	—	0.76	—	1 1/2 St.	Krämpfe. Azeton im Blute.
2240	44	12	0.72	0.82	—	0.76	0.75	1 1/2 St.	Extirpat. der Nieren Krämpfe. Azeton im Blute.
1830	36	12	0.72	0.82	—	0.75	—	2 St.	Extirpat. der Nieren Azeton im Blute.
2600	52	12	0.67	0.81	—	0.70	0.62	3 St.	Extirpat. der Nieren. Keine Krämpfe; kein Azeton
1690	35	11.8	0.52	0.75	—	0.55	0.57	4 1/2 St.	Extirpat. der Nieren keine Krämpfe; kein Azeton.
2120	54	14	0.70	—	—	0.71	0.69	2 1/2 St.	Extirpat. der Nieren keine Krämpfe; Azeton in Spuren.
Einführung de 115 % Rohrzuckerlösung.									
2020	40	23	0.69	0.98	—	—	0.77	3 St.	Extirpat. der Nieren.
Einführung de 10 % Harnstofflösung; Extirpat. der Nieren.									
1925	40	3	0.70	0.82	—	—	0.71	1 1/2 St.	Sehr starke Krämpfe; Harnstoff im Dünndarm 1,3 %; im Blute 0,68 %.

TAFEL IV.

Tag u. Monat	Gewicht des Kaninchens	$^0/_0$ NaCl im Harne	Δ d. Harnes (Δ u.)	$\frac{\Delta u}{\Delta NaCl}$	$\varkappa_{25^0} \times 10^4$	$\frac{\varkappa_\infty}{\varkappa_{25}}$	
10/XI 03	2660	0.95	1.60	3	161	1.64	11/XI, 45 c.c. 10 $^0/_0$ NaCl ins Blut eingespritzt.
12/XI	2650	2.6	0.91	0.58	227	—	
14/XI	—	0.6	1.88	5.0	213	—	
15/XI	—	0.8	2.26	4.7	229	1.75	
20/XI	—	0.88	2.63	5.0	200	2.26	20/XI, 45 c.c. 10 $^0/_0$ NaCl ins Blut.
21/XI	2655	2.86	1.70	1.0	298	1.65	
22/XI	—	0.67	1.71	4.3	147	1.92	
25/XI	—	1.18	2.85	4.7	225	—	
29/XI	2670	1.2	2.58	3.6	216	1.94	
2/XII	—	0.9	—	—	—	—	2/XII, 45 c.c. 10 $^0/_0$ NaCl ins Blut.
3/XII	—	2.5	1.29	0.86	275	1.49	
4/XII	2630	2.20	3.13	2.37	255	1.66	
5/XII	—	0.72	2.03	4.74	127	1.55	
6/XII	—	1.0	2.82	4.7	312	1.9	
Anderes Tier.							
6/XII	2160	1.4	2.87	3.42	—	—	
8/XII	—	—	—	—	—	—	8/XII, 40 c.c. 10 $^0/_0$ NaCl ins Blut.
9/XII	2200	2.3	2.14	1.6	344	1.43	
10/XII	2200	0.27	1.07	6.6	167	1.32	
11/XII	—	0.34	1.31	6.5	168	1.43	
12/XII	—	0.28	—	—	197	—	

Istituto Farmacologico dell'Università di Camerino.

Sul meccanismo dell'azione ematogena dei metalli pesanti

Nota preventiva

DEL

Prof. F. A. FODERÁ.

Sulla questione dell'assorbimento del ferro medicinale non credo debba farsi luogo più oltre a discussioni : i fatti positivi sono ormai così numerosi, sono stati con tanta diligenza raccolti, e vagliati con tanto acume di critica, che a parer mio non lasciano alcun dubbio.

Le ricerche del Prof. Cervello poi hanno dimostrata oziosa qualunque distinzione fra i preparati ferruginosi, mettendo in evidenza il fatto, di importanza capitale per la farmacologia del ferro, che cioè qualunque sia la forma che riveste il preparato marziale, esso finisce sempre col subire le medesime vicende nell'organismo, finisce perciò col presentarsi all'assorbimento sotto unica forma.

Quello che è ancora oggetto di discussione è il modo con cui si svolge l'azione medicatrice del ferro.

Alla dottrina più antica, secondo cui il ferro somministrato andrebbe a fissarsi direttamente nel sangue, nessuno più sottoscriverebbe : a parte le tante obbiezioni che si possono muoverle contro, sta il fatto, anche questo illustrato dal Prof. Cervello, che il potere ematogeno non è proprietà esclusiva del ferro, come per tanto tempo fu ammesso, ma invece caratteristica comune dell'azione dei metalli pesanti, e possiamo aggiungere anche dei metalli nobili, dietro quanto potei rilevare nelle mie esperienze col tachiolo.

Io mi dispenso dal lusso di una facile erudizione sulle varie teorie che si sono immaginate per spiegare l'azione del ferro : ricordo soltanto che la stessa teoria del Bunge, così seducente e, dal punto di vista dei fatti terapeutici, così ingegnosa, se dà agio a spiegare anche i benefici effetti che si possono trarre in clinica dagli altri metalli pesanti, perde, almeno in gran parte, il suo valore dinanzi ad una constatazione sperimentale, quella cioè che il potere ematogeno del ferro e degli altri metalli si pone in evidenza anche negli animali perfettamente normali e tenuti ad alimentazione ordinaria.

D'altra parte è giustizia ricordare che già gli antichi, osservatori sagacissimi, attribuivano al ferro un'azione tonica generale ed eccitante della digestione; e questa opinione fece ai suoi tempi risorgere in Francia Claudio Bernard, dimostrando che i ferruginosi agiscono principalmente sul tubo digestivo come eccitanti, eupeptici. Ricordo anche l'opinione dello Hofmann, secondo cui il ferro sarebbe uno stimolante della funzione ematopoietica della midolla delle ossa, e le classiche recenti ricerche del Dastre sulla funzione marziale del fegato.

Ricordò finalmente che già da molto tempo è nota la funzione chimica del ferro come agente di ossidazione o di combustione, tanto nelle combustioni organiche che si avverano al di fuori, quanto in quelle che hanno luogo nell'essere vivente.

I progressi della Fisico-chimica hanno posto in rilievo che i metalli colloidali (oro, palladio, argento, platino) e le soluzioni dei sali metallici (sali di ferro, di manganese ecc.) si possono considerare come delle vere ossidasi artificiali.

In fisiologia è fatto ormai noto che tanto le ossidasi propriamente dette (ossidasi del lievito di birra, dei sieri terapeutici ecc.), quanto le cosidette ossidasi artificiali (sali di ferro, tachiolo secondo alcune mie ricerche inedite) attivano gli scambi organici in modo assai intenso, determinando un' ossidazione perfetta; si ha notevole aumento nella produzione di urea, di acido urico, comparsa di una quantità crescente di indossile urinario ecc.

Anche qui mi dispenso dalle citazioni, trattandosi di studi recentissimi, e certamente noti a tutti i cultori di biologia.

Nel corso delle mie esperienze sulla funzione antidotica dell'ossigeno attivo, sorse in me l'idea che il potere ematogeno dei metalli pesanti, considerato come uno degli indici della azione biologica di questi agenti, possa trovare una spiegazione facile e naturale sulla base dei fatti dimostrati dalla fisico-chimica, e di quelli rilevati dall' esperienza fisiologica.

Mi proposi pertanto di vedere se con la somministrazione delle ossidasi

si riesca a determinare un aumento del contenuto di emoglobina del sangue, così come lo si ottiene dietro l'uso dei preparati dei metalli pesanti.

Espongo in questa nota i risultati delle esperienze fatte con l'epato-catalasi, col siero antidifterico e col siero antitetanico; alcuni animali vennero tenuti come controllo, e di questi una parte lasciati senza alcun farmaco, altri trattati con tachiolo, di cui già nell'anno decorso ebbi occasione di rilevare l'alto potere ematogeno.

Le ricerche furono fatte sui conigli, tenuti ad alimentazione di crusca ed erba *ad libitum*.

Le determinazioni emometriche vennero praticate con l'emometro del Fleischl, facendo sempre uso della stessa emopipetta; il sangue per l'esame veniva preso dall'orecchio.

In una prima serie di ricerche posi in esperimento 8 coniglietti albini, di tre mesi d'età, e che mi fu assicurato provenire tutti dalla stessa covata. Li divisi in 4 gruppi, ciascuno di 2 animali : i coniglietti del primo gruppo vennero lasciati senza alcun farmaco, quelli del secondo vennero tenuti prima per 5 giorni a regime normale e poi per altri 5 giorni consecutivi ricevettero ogni giorno c.c. 1 di siero antidifterico per iniezione ipodermica; quelli del 3° gruppo dopo i primi 5 giorni di osservazione ricevettero per altri 5 giorni consecutivi c.c. 1 ogni giorno di liquido epatocatalasico (1); quelli del 4° gruppo, dopo lo stesso periodo di osservazione, vennero iniettati per 5 giorni consecutivi con c.c. 10 di soluzione al millesimo di tachiolo.

Tutti i coniglietti vennero pesati al 1°, 2° e 5° giorno del primo periodo di esperienza, e negli stessi giorni si praticarono le determinazioni emometriche; poi al 7° ed al 10° giorno (periodo di somministrazione del farmaco o periodo di controllo).

Disgraziatamente questi coniglietti erano infetti di coccidiosi : pertanto le esperienze vanno, nei loro risultati, apprezzate in modo comparativo e non assoluto.

In una seconda serie di ricerche sperimentai su 4 conigli adulti, che tenevo già da tempo in laboratorio, e che sono stati e sono sempre perfettamente sani : di questi uno non ricevette alcun farmaco, due furono iniettati con siero antitetanico, uno con tachiolo. Anche qui l'esperienza fu divisa in 2 periodi; nel primo, di 5 giorni (periodo normale), i conigli furon pesati al 1°, 3° e 5° giorno, e nello stesso tempo si praticarono le

(1) Vedi il mio lavoro « Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'ossigeno attivo ».



determinazioni emometriche; nel secondo periodo, anch'esso di 5 giorni (somministrazione dei farmaci), i conigli furono ripesati al 7° ed al 10° giorno, e in pari tempo si procedette all'esame del sangue.

Ecco ora i protocolli delle esperienze.

I. SERIE.

A) Coniglietto albino di gr. 1149.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1149	62	Lasciato senza alcun farmaco per tutta l'esperienza.
3°	1157	58	
5°	1182	57	
7°	1163	54	
10°	1170	51	Alla sera del 10° giorno si sacrificò l'animale per altra esperienza; si accertò che era affetto da coccidiosi.

B) Coniglietto albino di gr. 1057.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1057	58	Lasciato senza alcun farmaco.
3°	1062	57	
5°	1001	43	L'animale mostrasi molto abbattuto.
7°	—	—	Vien trovato al mattino morto nella gabbia : alla necroscopia si accerta coccidiosi epatica assai progredita.

Siero antidifterico.

C) Coniglietto di gr. 1175.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1175	60	Periodo normale.
3°	1265	56	» »
5°	1275	57	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antidifterico.
7°	1273	59	
10°	1292	»	Anche questo animale, sacrificato un giorno dopo, fu riscontrato affetto da coccidiosi.

D) Coniglietto di gr. 1128.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1128	56	Periodo normale.
3°	1122	55	» »
5°	1103	53	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antidifterico.
7°	1141	57	
10°	1149	59	Tre giorni dopo la fine dell'esperienza il coniglio cominciò a rifiutare il cibo e al 6° giorno dopo morì. Alla necroscopia si riscontrò affetto pure da coccidiosi.

Liquido epatocatalasico.

E) Coniglietto di gr. 1285.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1º	1285	55	Periodo normale.
3º	1282	»	
5º	1290	56	
6º	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di liquido epatocatalasico.
7º	1362	59	
10º	1390	»	Finito il periodo di esperienza, l'animale fu sacrificato per altra ricerca : anch'esso era affetto da coccidiosi, come si riscontrò alla necroscopia.

F) Coniglietto di gr. 1282.

1º	1282	56	Periodo normale.
3º	1321	»	» »
5º	1344	55	» »
6º	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di liquido epatocatalasico-
7º	1391	61	
10º	1394	67	Il coniglio stette bene anche nei giorni consecutivi alla ricerca. Alla necroscopia del coniglio, sacrificato in seguito, si riscontrò la presenza di pochi bernoccoli sulla superficie del fegato.

Tachiolo.

G) Coniglietto di gr. 1237.

1º	1237	54	Periodo normale.
3º	1249	55	
5º	1265	»	
6º	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di tachiolo.
7º	1269	63	
10º	1285	67	Anche nei giorni successivi alla ricerca l'animale si mostrò sano. Alla necroscopia dell'animale, sacrificato in seguito ad altra esperienza, non si rilevò alcuna alterazione morbosa.

H) Coniglio di gr. 1200.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1200	55	Periodo normale
3°	1127	53	
5°	1010	48	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di tachiolo.
7°	1080	51	Il coniglio è più vispo; mangia con più avidità.
10°	1096	56	Dopo 3 giorni da che fu sospesa l'esperienza il coniglio tornò ad essere pigro, disappetente, e dopo altri 4 giorni fu trovato morto. Anch'esso fu riscontrato affetto da coccidiosi.

II. SERIE.

A¹) Coniglio di gr. 2158.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	2158	59	Lasciato senza alcun farmaco per tutta l'esperienza.
3°	2145	58	
5°	2143	»	
7°	2165	59	
10°	2171	»	

Siero antitetanico.

B¹) Coniglio di gr. 2055.

1°	2055	58	Periodo normale.
3°	2103	57	
5°	2161	59	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antitetanico.
7°	2183	65	
10°	2220	69	

C¹) Coniglio di gr. 2535.

1°	2535	62	Periodo normale.
3°	2497	»	
5°	2512	61	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antitetanico.
7°	2576	67	
10°	2590	73	

Tachiolo.

D[1]) Coniglio di gr. 2164.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	2164	61	Periodo normale.
3°	2173	»	» »
5°	2169	60	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di tachiolo.
7°	2186	67	
10°	2243	74	

In questi conigli della II Serie, dopo sospese le iniezioni dei farmaci, ripetei per alcuni giorni consecutivi le determinazioni emometriche. Constatai sempre che nei primi 2 giorni si mantenne il grado emometrico, che si era raggiunto, pressochè immutato; poi si abbassò nuovamente fino a ritornare al normale, il che si verificò fra il 4° ed il 6° giorno dalla cessazione delle iniezioni.

I risultati delle esperienze della II Serie non hanno bisogno di alcun commento; si rileva subito come il siero antitetanico abbia agito nello stesso senso del tachiolo, determinando cioè un rapido e notevole aumento del grado emometrico, che ritorna poi al normale, cessate le iniezioni, nell'uguale periodo di tempo e con le medesime modalità.

Quelli della I Serie appaiono anch'essi abbastanza significativi : i conigli, che si dimostrarono affetti da coccidiosi, se non presentarono, sotto l'influenza dei farmaci adoperati, aumento del grado emometrico, risentirono nondimeno notevole vantaggio dalle iniezioni. Mentre infatti nei conigli lasciati senza alcun farmaco le determinazioni rivelarono un progressivo abbassamento del contenuto di emoglobina del sangue, questa si mantenne al suo valore primitivo, od anche si accrebbe leggermente, in quelli iniettati; dippiù i conigli iniettati offrirono una resistenza maggiore all'infezione.

Nei conigli F e G poi, che erano sani (in F alla necroscopia si notò solo la presenza di scarsi bernoccoli sulla superficie del fegato, accennanti ad una infezione coccidica regressa, o per lo meno non confermata) si ottenne, nell'uno con l'epatocatalasi, nell'altro col tachiolo, aumento rilevante del contenuto di emoglobina del sangue.

Le ossidasi dunque, io posso concludere, posseggono lo stesso potere ematogeno del tachiolo e dei metalli pesanti in generale : e questa azione si manifesta con le stesse modalità (rapido aumento; breve durata dell'aumento raggiunto dopo cessata la somministrazione).

Io credo che queste mie ricerche additino una via sicura per l'interpretazione del meccanismo con cui si determina l'azione ematogena dei metalli pesanti : è l'ossigeno attivo che nell'un caso e nell'altro appare come la causa del fenomeno.

In questo studio io mi propongo di insistere con altre esperienze, perchè ritengo che in questa via si potranno acquisire alla scienza fatti di capitale importanza.

Camerino, maggio 1905.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS. LABORATOIRE DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE.

Comparaison entre l'action hématolytique et la toxicité du sérum d'anguille chez la marmotte (Arctomys Marmota)

PAR

L. CAMUS ET E. GLEY.

Nous avons montré, il y a quelques années(1), la grandeur du pouvoir hématolytique du sérum d'anguille; chez quelques espèces animales cependant, les hématies possèdent une résistance naturelle assez grande à cette action(2); nous avons spécialement étudié celle des hématies du hérisson.

Il était intéressant de rechercher si d'autres animaux hibernants présenteraient la même immunité. Nous avons fait cette étude sur la marmotte des Alpes.

Nous avons éprouvé la résistance des globules de cet animal par le procédé qui nous a toujours servi dans nos recherches antérieures (méthode de l'isotonie [HAMBURGER], procédé de MOSSO-VIOLA). Nous avons employé soit le sang en nature, obtenu par ponction du cœur, soit les globules isolés de ce sang par la centrifugation et lavés quatre fois de suite dans l'eau salée hypertonique.

Tous les animaux sur lesquels nous avons expérimenté étaient à l'état de veille, s'alimentant très bien et en parfaite santé.

---

(1) L. CAMUS et E. GLEY : Comptes-rendus de l'Acad. des sc., 31 janv. 1898, p. 428 et Arch. intern. de pharmacodynamie, V, p. 247—305; 1898.

(2) L. CAMUS et E. GLEY : Comptes-rendus de l'Acad. des sc., 24 juillet 1899, p. 231 et Ann. de l'Institut Pasteur, XIII, p. 779—787; 1899.

I.

Nous n'avons pas connaissance qu'il ait été fait avec le sang de la marmotte des déterminations de la résistance globulaire dans les solutions de chlorure de sodium de concentrations diverses. Nous avons donc dû procéder à ces déterminations. Nous avons trouvé que l'hémoglobine ne commence à diffuser que dans la solution à 0,50 - 0,53 %. Nous avons même observé un sang pour lequel il n'y avait un commencement de diffusion que dans une solution à 0,46 %. Voici deux de nos expériences. Les autres seront relatées dans la suite de ce travail, conjointement avec les expériences d'hémolyse, auxquelles elles servaient de témoins.

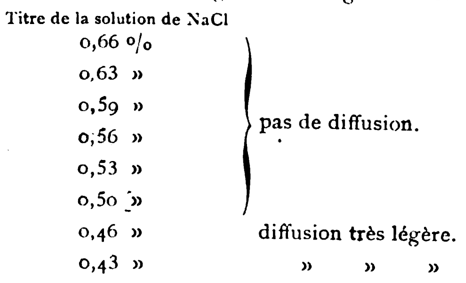
Expérience I.

Marmotte ♂, 3050 gr. Dans cette expérience on a étudié comparativement la résistance des globules lavés et celle du sang total. Dans ce but nous avons, d'une part, fait tomber du sang du cœur dans une série de solutions de NaCl de concentration variable, et, d'autre part, dans une série de solutions semblables, des globules lavés d'abord trois fois avec une solution de NaCl à 9 ‰, puis une quatrième fois avec une solution à 6 ‰. Observés 24 heures après, les tubes analogues de chaque série 1 et 1' ne présentaient aucune différence.

	Titre des solutions en NaCl	
Tubes No 1 et No 1'	0,60 %	pas de diffusion.
» No 2 et No 2'	0,57 %	pas de diffusion.
» No 3 et No 3'	0,53 %	diffusion extrêmement faible.
» No 4 et No 4'	0,50 %	» très faible.
» No 5 et No 5'	0,47 %	» nette, encore des globules non détruits.
» No 6 et No 6'	0,44 %	» plus marquée, » »

Expérience II.

Marmotte ♀, 1880 gr. On fait tomber dans une série de tubes renfermant une solution de NaCl à des titres divers, une goutte de sang du cœur.



Titre de la solution de NaCl	
0,66 %	pas de diffusion.
0,63 »	pas de diffusion.
0,59 »	pas de diffusion.
0,56 »	pas de diffusion.
0,53 »	pas de diffusion.
0,50 »	pas de diffusion.
0,46 »	diffusion très légère.
0,43 »	» » »

On voit donc par ces expériences et on verra aussi par celles qui suivront que les hématies de la marmotte ne laissent pas aisément diffuser leur hémoglobine, même dans des solutions salines faibles. Nous pouvons par conséquent considérer les dilutions à 0,60 comme suffisantes pour des

études d'hémolyse. Ce sont celles que nous avons employés dans les recherches dont nous allons donner les résultats. Nous avons cependant fait quelques expériences avec des dilutions à 0,56 %, justement pour obtenir les conditions les plus favorables à l'action globulicide du sérum hétérogène.

II.

Les globules rouges de la marmotte sont, comme ceux du hérisson, très résistants au sérum d'anguille. Il faut des doses de ce sérum comprises entre 1/50 et 1/20 pour que l'hémoglobine diffuse légèrement, au bout de 15 à 24 heures. Les tableaux ci-dessous le prouvent suffisamment.

Expérience III.

Cette expérience préliminaire a été faite pour comparer l'action du sérum d'anguille sur le sang du lapin à son action sur le sang de marmotte.

Lapin ♀, 4250 gr. (a accouché le lendemain de 7 à 8 petits, tous mort-nés). On fait tomber une goutte du sang du cœur dans la série des tubes ci-dessous contenant une solution de NaCl à 0,66 % et du sérum d'anguille à des titres variant de un centième à deux millième.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,66 %	1 p. 100	Diffusion dans tous les tubes après 24 heures.
»	1 p. 200	
»	1 p. 400	
»	1 p. 500	
»	1 p. 800	
»	1 p. 1000	
»	1 p. 2000	
0,66 %	Tube témoin	Pas de diffusion.

Marmotte ♀, 1830 gr., complètement éveillée et mangeant régulièrement tous les jours. On fait tomber une goutte de sang du cœur dans une série de tubes identiques à celle employée dans l'expérience ci-dessus.

Vingt quatre heures après on constate qu'il n'y a trace d'hémolyse dans aucun des tubes.

L'anguille qui a servi pour ces expériences pesait 550 gr. et la saignée qui avait été de 6,3 c.c. a fourni 3 c.c. d'un sérum légèrement bleuté.

Expérience IV.

Même animal que celui de l'expér. II.

La résistance des globules de cette marmotte au sérum d'anguille a été éprouvée avec les solutions suivantes :

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0.66 %	1 p. 10	très légère diffusion après 24 h.
»	1 p. 20	pas de diffusion après 24 h.
»	1 p. 40	
»	1 p. 80	



Expérience V.

Marmotte ♂, 2525 gr. On recherche simultanément avec le sang du cœur la résistance globulaire pour des solutions de NaCl de titres divers et pour différentes dilutions de sérum d'anguille :

Titre de la solut. de NaCl		Titre de la solut. de NaCl	Titre de la solut. en sér. d'ang.	
0,56 %	pas de diffusion.	0,56 %	1 p. 5	forte diffusion, tous les globules détruits.
0,53 »	» » »	0,56 »	1 p. 10	» » » » » »
0,50 »	très légère diffusion.	0,56 »	1 p. 20	légère diffusion, beaucoup de globules intacts.
0,46 »	légère diffusion.			
0,43 »	diffusion très nette, beaucoup de globules non détruits.			

Expérience VI.

Marmotte ♂, 2887 gr. Comme dans l'expérience précédente le sang du cœur est soumis à la double recherche :

Titre de la solut. de NaCl		Titre de la solut. de NaCl	Quantité de sér. d'anguille	
0,56 %	pas de diffusion.	0,56 %	1 p. 5	très forte diffusion, tous les glob. détruits
0,53 »	traces de diffusion.	0,56 »	1 p. 10	» »
6,50 »	très légère diffusion.	0,56 »	1 p. 20	très légère diffusion.
0,46 »	légère diffusion.			
0,43 »	diffusion marquée, beaucoup de globules non détruits.			

Expérience VII.

Marmotte ♀, 1445 gr. Mêmes recherches que ci-dessus.

Titre de la solut. de NaCl		Titre de la solut. de NaCl	Quantité de sér. d'anguille	
0,56 %	pas de diffusion.	0,56 %	1 p. 5	très forte diffusion tous les glob. détruits
0,53 »	légère diffusion.	0,56 »	1 p. 10	» »
0,50 »	» »	0,56 »	1 p. 20	très légère diffusion.
0,46 »	diffusion marquée.			
0,43 »	diffusion encore plus marquée.			

Expérience VIII.

Marmotte ♂, 2090 gr. Mêmes recherches que ci-dessus.

Titre de la solut. de NaCl		Titre de la solut. de NaCl	Quantité de sér. d'anguille	
0,56 %	pas de diffusion.	0,56 %	1 p. 5	tous les globules détruits.
0,53 »	diffusion très légère.	0,56 »	1 p. 10	» » » »
0,50 »	» »	0,56 »	1 p. 20	diffusion légère.
0,46 »	diffusion légère.			
0,43 »	» »			

Les expériences V, VI, VII et VIII ont été faites avec le même sérum fourni par le mélange du sang de deux anguilles, l'une de 1120 gr. et l'autre de 970 gr.

Expérience IX.

Marmotte ♀, 2751 gr. On fait tomber une goutte du sang du cœur dans la série suivante de solutions de sérum d'anguille.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,60 °/o	1 p. 10	hémolyse très forte.
0,60 »	1 p. 20	» marquée.
0,60 »	1 p. 50	» légère.
0,60 »	1 p. 100	trace d'hémolyse.

Expérience X.

Le sang du cœur d'une autre marmotte du poids de 2085 gr. a été éprouvé avec le même sérum d'anguille (anguille de 510 gr.) et a donné des résultats identiques.

L'action hématolytique du sérum d'anguille est donc très faible pour la Marmotte. Rappelons que, d'après nos expériences antérieures (citées au début de ce travail), ce sérum est souvent encore hématolytique pour le lapin aux doses de 1/15000 à 1/20000 et pour le cobaye à peu près aux mêmes doses.

III.

Cette résistance des hématies de la marmotte au sérum d'anguille est-elle un phénomène général, que l'on observe avec tous les sérums globulicides? Nous n'avons fait cette comparaison qu'avec le sérum de chien. Or, la différence entre le pouvoir hématolytique de ce sérum et celui du sérum d'anguille n'est pas grande; le premier est en effet globulicide à 1/20—1/10, c'est-à-dire aux mêmes doses presque que le second. Nous avons même observé un sang de Marmotte dont l'hémoglobine ne commençait à diffuser qu'avec une dose de 1/10 de sérum d'anguille (expér. IV). Dans un autre cas, l'hémolyse fut identique (légère) avec la même dose (1/20) de l'un et de l'autre sérum.

Citons quelques expériences.

Expérience XI.

Marmotte, 2250 gr. On prend du sang par ponction du cœur; les globules, lavés deux fois dans une solution de NaCl à 9 °/oo, puis une fois dans une solution de NaCl à 6 °/oo, sont mis en contact avec les solutions suivantes :

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,60 °/o	1 p. 10	forte hémolyse, encore quelques globules au fond.
0,60 »	1 p. 20	hémolyse moins marquée.
0,60 »	1 p. 50	» nette.
0,60 »	1 p. 100	» très légère.



La résistance de ces mêmes globules vis-à-vis du sérum de chien a été recherchée d'autre part avec les solutions suivantes :

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum de chien	
0,60 %	1 p. 10	trace d'hémolyse au fond du tube au voisinage des glob.
0,60 »	1 p. 20	» » » » » »
0,60 »	1 p. 50	pas de diffusion.
0,60 »	1 p. 100	
0,60 »	1 p. 200	
0,60 »	1 p. 400	

Expérience XII.

La marmotte de l'expérience précédente, 5 jours après, a fourni des globules qui ont été lavés 2 fois avec une solution de NaCl à 9 ‰ et deux fois avec une solution à 0,66 %. Les globules ont été ajoutés aux solutions suivantes :

Titre de la solution en NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,66 %	1 p. 20	hémolyse légère.
0,66 »	1 p. 50	hémolyse très légère.
0,66 »	1 p. 100	pas de diffusion.
0,66 »	1 p. 200	

Ces mêmes globules lavés ont été éprouvés avec du sérum de chien fraîchement préparé.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum de chien	
0,66 %	1 p. 10	hémolyse nette, tous les globules détruits.
0,66 »	1 p. 20	hémolyse légère, il reste un dépot de globules.
0,66 »	1 p. 50	trace d'hémolyse.
0,66 »	1 p. 100	pas d'hémolyse.
0,66 »	1 p. 200	

Expériences XIII et XIV.

Marmotte ♂, 2065 gr. On fait tomber une goutte de sang dans les solutions suivantes renfermant des quantités variables de sérum de chien.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum de chien	
0,66 %	1 p. 10	hémolyse légère après 24 h.
0,66 »	1 p. 20	trace d'hémolyse » »
0,66 »	1 p. 50	pas d'hémolyse.
0,66 »	1 p. 100	

Une expérience semblable avec le même sérum et avec le sang d'une marmotte ♀ de 2435 gr. a donné des résultats identiques.

IV.

Cette quasi identité de l'action globulicide des sérums d'anguille et de chien nous a engagés à étudier comparativement la toxicité générale de ces deux sérums sur la marmotte. D'autant plus que nous avions vu autrefois



que le hérisson, dont les hématies sont si résistantes, ne succombe qu'à des doses de sérum d'anguille plus fortes que celles qui tuent le lapin et le cobaye(1). Les expériences dont il s'agit là avaient eu pour but la détermination de la dose qui tue le plus rapidement possible (dose toxique la plus efficace) en injection intra-veineuse; elles furent faites en hiver, sur des animaux mal réveillés; nous n'avons pu, dans ces conditions, que déterminer la dose amenant la mort en moins d'une demie heure; nous n'avions toutefois pas dépassé la dose de 2 c.c. par kilogr. d'animal (soit dix fois la dose presque immédiatement mortelle pour le lapin). Dans d'autres expériences faites en été sur des animaux très vifs, avec la dose de 1 c.c. par kilogr., c'est-à-dire cinq fois plus forte que celle qui tue habituellement le lapin en quelques minutes, nous avons vu la mort survenir en dix à quinze minutes; avec des doses analogues à celles du lapin (0,2 c.c.—0,4 c.c. par kilogr.) nous avons vu les animaux ne mourir qu'après 1 à 15 heures. En somme, il y a chez le hérisson une relation entre la résistance spéciale des hématies à l'ichtyotoxine et la résistance générale de l'organisme à ce poison. La même relation existe-t-elle chez la marmotte?

Pour faire cette étude, nous avons toujours, comme dans nos expériences antérieures sur la toxicité du sérum d'anguille, choisi pour voie d'introduction du poison la voie intra-veineuse dont il est inutile de rappeler les avantages dans des recherches de ce genre.

Dans une série d'expériences intéressantes, R. BLANCHARD(2) a déjà déterminé la toxicité du sérum d'anguille pour la marmotte, mais par injection sous-cutanée; il a vu que cet animal ne présente pas une résistance particulière; en effet le sérum n'est guère que trois à quatre fois moins toxique pour lui que pour le lapin, mais il faut tenir compte de cette donnée, que la comparaison est faite entre des animaux (lapins) intoxiqués par la voie veineuse et d'autres (marmottes) par la voie sous-cutanée.

Les observations que nous allons relater montrent que, en injection intra-veineuse, et en dépit de la résistance que présentent au poison les hématies de la marmotte, le sérum d'anguille est beaucoup plus toxique pour cet animal que pour tous ceux sur lesquels jusqu'à présent on a recherché la toxicité de ce liquide. Voici ces faits.

(1) L. CAMUS et E. GLEY : Arch. intern. de Pharmacodynamie, V, p. 275 et Compt.-rend. de la Soc. de Biol., 29 janv. 1898, p. 129.

(2) R. BLANCHARD : Compt.-rend. de la Soc. de Biol., 13 juin 1903, p. 736.



Expérience XV.

Marmotte, 1760 gr. Injection intraveineuse de 0,5 c.c. de sérum d'anguille dilué dans 1,5 c.c. d'eau salée à 8 ‰, soit 0,28 c.c. par kilogr. Ce sérum est celui qui a servi dans l'expérience I pour la recherche de l'action globulicide.

La mort est arrivée en 2 minutes; on a noté seulement quelques gémissements, une miction, puis l'arrêt de la respiration. Tout de suite après la cessation des mouvements respiratoires, on a recueilli du sang dans la veine cave inférieure. Ce sang s'est coagulé et le sérum qui a exsudé était très clair et ne renfermait pas trace d'hémoglobine.

Expérience XVI.

Marmotte ♂, 2525 gr., la même qui a servi pour l'expérience V; on fait une injection dans la veine saphène interne de 0,5 c.c. de sérum d'anguille dilué dans 2,5 c.c. d'eau salée à 8 ‰, soit 0,2 c.c. par kilogr.; l'injection est poussée en une minute; on note de l'agitation à la fin de l'injection, puis l'arrêt de la respiration. Aussitôt que l'animal est détaché, la respiration reprend lentement, le cœur bat; miction 3 minutes après la fin de l'injection; grand bâillement (respirations agoniques). Le cœur et la respiration sont définitivement arrêtés 5 minutes après l'injection.

A l'autopsie on trouve le sang encore liquide dans le cœur. Le poumon est très congestionné et présente les caractères macroscopiques de l'œdème pulmonaire(1).

Le sérum d'anguille de cette expérience avait servi dans les expériences V, VI, VII et VIII.

Expérience XVII.

Marmotte ♂, 2520 gr. On injecte dans la veine saphène interne 0,1 c.c. de sérum d'anguille par kilogr., soit en tout 0,25; aussitôt après l'injection qui a été poussée en une demie minute, l'animal fait des mouvements de mâchonnements; il est pris de mouvements convulsifs et la respiration devient très ralentie. Détaché deux minutes après l'injection, il reste sur le flanc avec une respiration rare et stertoreuse. Deux minutes plus tard,

---

(1) Le sujet de l'expérience suivante et celui de l'expérience XIX ont présenté la même lésion pulmonaire. Il est possible que la mort rapide des marmottes, sous l'influence d'une injection *intraveineuse* de sérum d'anguille, soit due à l'œdème des poumons. Si nous avions eu quelques animaux de plus à notre disposition, nous aurions certainement recherché le mécanisme de la mort; la question mérite d'être examinée de près.

Nous avons pu faire cependant trois expériences sur des marmottes ♀, pesant respectivement 3600, 3020 et 2000 gr., dans lesquelles nous avons pratiqué la respiration artificielle dès les tout premiers symptômes de l'intoxication; chacun de ces animaux avait reçu dans la veine saphène interne la dose sûrement mortelle de 0,05 c.c. par kilogr. Malgré la respiration artificielle deux d'entre eux sont morts en 5 minutes et la troisième en 2 minutes; et nous avons constaté *de visu* que la mort se produisait par arrêt du cœur; les oreillettes continuent à battre quelques minutes après que les ventricules ont cessé de se contracter; au moment de la mort les ventricules sont dilatés, puis très rapidement ils se contractent au maximum. Sur un de ces animaux nous avons trouvé de l'œdème des poumons.



respirations agoniques, miction, disparition du réflexe cornéen. Mort six minutes et demi après l'injection. Contractions musculaires après la mort.

A l'autopsie, faite immédiatement, ventricules arrêtés, oreillettes battant encore; les poumons sont très congestionnés et laissent exsuder, quand on les coupe, un liquide spumeux; foie très congestionné.

Expérience XVIII.

Marmotte ♀, 2751 gr. Injection intraveineuse de 0,05 c.c. de sérum d'anguille par kilogr. (sérum fraîchement préparé, dont on éprouve l'action hématolytique sur du sang du même animal, pris dans le cœur avant l'injection; pour les résultats voyez expér. IX). 1 1/2 minute après l'injection, l'animal est pris de frémissements musculaires généralisés; à la deuxième minute, respirations agoniques, miction; à la troisième minute, mort.

A l'autopsie, rien de particulier. Les poumons n'offrent pas l'aspect de ceux des animaux précédents. Il n'y a pas de caillots dans le cœur. Le sang est liquide et se coagule *in vitro*.

Expérience XIX.

Marmotte ♂, 2585 gr. Injection intraveineuse de 0,03 c.c. de sérum d'anguille par kilogr. Une minute après l'injection, dyspnée très forte, puis miction; l'animal reste sur le flanc. Dans la dernière minute qui suit, les membres se raidissent convulsivement; respiration agonique. Trois minutes après l'injection, le réflexe cornéen se produit encore; deux minutes plus tard, il est aboli.

A l'autopsie, faite immédiatement, œdème pulmonaire.

Expérience XX.

Marmotte ♀, 2045 gr. Injection intraveineuse de 0,02 de sérum par kilogr. Quatre à cinq minutes après, commencent les troubles respiratoires (dyspnée) et l'animal se paralyse progressivement; il devient bientôt incapable de se mouvoir; la sensibilité est conservée. Par moments, crise de dyspnée, allant jusqu'à la respiration agonique. Une demie heure après l'injection, la paralysie est totale. L'animal est mort en 1 1/2 ou 2 heures.

Expérience XXI.

Marmotte de 2085 gr. Injection intraveineuse de 0,01 c.c. de sérum d'anguille par kilogr. L'animal n'a présenté aucun accident, ni immédiatement, ni dans les jours qui ont suivi l'injection; il est encore vivant, très bien portant. (Pour l'action du sérum sur les globules de cet animal, voyez expérience X.)

Ainsi, avec des doses de 0,3 c.c. à 0,2 par kil. de poids brut, les marmottes sont mortes en 2—5 minutes par arrêt de la respiration; avec une dose de 0,1 c.c. par kil., un animal est mort de la même façon, après avoir présenté quelques mouvements convulsifs, en 6 minutes 30 secondes; avec une dose moitié moindre, 0,05 c.c. par kil., un animal est mort en 2 minutes; avec une dose de 0,03 c.c. par kil. un autre a succombé en 5 minutes; un autre a résisté 1 à 2 heures à une dose de 0,02 c.c.; enfin



à une dose de 0,01 c.c. un dernier a parfaitement résisté, sans avoir présenté ultérieurement le moindre trouble. La dose toxique, d'après ces expériences, est donc pour la marmotte de 0,03 c.c. par kil. La très grande toxicité du sérum d'anguille, pour les animaux de cette espèce, ressort donc très nettement de nos observations.

Voyons maintenant quelle est la toxicité du sérum de chien. Nous avons injecté dans les veines des doses 160 et 330 fois plus fortes de ce sérum, soit 5 et 10 c.c. par kil. (l'action hématolytique du sérum employé avait été préalablement constatée); les animaux ont survécu sans présenter le moindre trouble soit immédiat soit consécutif.

V.

Ces faits démontrent que l'action hématolytique du sérum d'anguille peut être dissociée de son action toxique générale. Dans nos recherches antérieures, ces deux actions nous avaient toujours paru à peu près parallèles; très globulicide pour le lapin et pour le cobaye, ce sérum est également très toxique pour ces animaux; inversement les hématies du hérisson et celles du pigeon sont très résistantes et ces animaux ne succombent pas aux doses qui sont mortelles pour le lapin et pour le cobaye. Mais voici des animaux pour lesquels ce sérum, très peu hématolytique, est extrêmement toxique. Ces recherches sur la marmotte nous ont donc permis de dissocier les propriétés toxiques du sérum d'anguille mieux que nous n'avions pu le faire antérieurement (voyez ce journal, l. c.) au moyen du chauffage de ce sérum qui supprime l'action globulicide, mais ne supprime pas absolument, diminue cependant beaucoup, l'action toxique générale (1).

Il nous semble qu'il en résulte aussi que l'immunité naturelle est un

(1) Sur la marmotte le sérum d'anguille chauffé pendant 20 minutes à la température de 55° est sans action aucune. Nous avons en effet injecté à un animal 0,5 c.c. par kilogr., soit seize fois la dose mortelle, et à un autre animal 1,4 c.c. par kilogr., soit quarante-six fois la dose mortelle sans observer le moindre accident. De ce fait, que le chauffage supprime à la fois la toxicité pour les globules et la toxicité générale du sérum d'anguille, on peut induire qu'il n'y a pas dans le sérum plusieurs substances toxiques, au moins qu'on en suppose que la chaleur détruit en même temps toutes les substances toxiques qui s'y trouveraient. Il resterait à voir, il est vrai, si l'on n'obtiendrait pas quelques phénomènes toxiques en injectant des quantités plus considérables encore que celles que nous avons employées; sur le cobaye (voyez ce journal, t. V., p. 258) nous avons noté quelquefois des accidents passagers et d'ailleurs peu graves avec des doses de sérum chauffé 50 fois plus fortes que la dose mortelle de sérum normal.



phénomène complexe. La résistance offerte par un tissu donné à une toxine n'implique pas la résistance de tous les autres tissus. Dans le cas dont nous nous sommes occupés, on voit que les éléments figurés du sang présentent une résistance exceptionnelle, élective, peut-on dire, à l'ichtyo-toxine, alors que celle-ci porte néanmoins en même temps une atteinte profonde à d'autres tissus essentiels à la vie. De même donc que tous les tissus ne sont pas frappés également et également vite par un poison, minéral ou organique, de même tous ne sont pas également résistants à une toxine. On observe des immunités électives, comme il y a des actions toxiques électives.

ISTITUTO FARMACOLOGICO DELL'UNIVERSITÁ DI CAMERINO.

Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'Ossigeno attivo

DEL

PROF. F. A. FODERÁ.

Fin dal mio primo lavoro sull'argomento, che intitolai « Funzione antidotica del permanganato di potassio (Luglio 1903) » e nei successivi (Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini, Gennaio 1904; Funzione antidotica dell'ossigeno, Maggio 1904). accennai alla opportunità di sperimentare con le ossidasi, e di provare anche altri mezzi che direttamente o meno agiscono da ossidanti *(perossido d'idrogeno, metalli allo stato colloidale, sali metallici).*

Da allora io ho seguito le mie ricerche, alle quali però gravi sventure domestiche, come anche l'impossibilità, in cui mi sono trovato, di seguire attentamente la letteratura in un campo dove le pubblicazioni si succedono con rapidità, mi hanno impedito di dare maggiore estensione e carattere di insieme, come avrei desiderato.

Riservandomi pertanto di tornare sull'argomento, pubblico oggi una nuova serie di ricerche, che confermano pienamente le conclusioni cui ero giunto negli altri lavori e le mie previsioni teoretiche.

Esperienze con l'epatocatalasi.

È noto quanta importanza si attribuisca oggi alle ossidasi nella chimica della cellula vivente. Si ritiene, in base alle ricerche più recenti, che l'ossigeno, che penetra nelle cellule, venga adoperato per l'ossidazione di corpi facilmente ossidabili dalle aero-ossidasi. In questa ossidazione si formano, come prodotti intermedi, dei perossidi, i quali, per decomposi-

zione catalitica, pongono in libertà dell'ossigeno. Le anaero-ossidasi *(perossidasi)* attivano a loro volta questo ossigeno, a cui spese si opera la combustione delle sostanze difficilmente ossidabili. A fenomeni di ossidazione è dovuta la distruzione dei veleni plasmatici, senza di che non potrebbe la cellula compiere in modo normale le sue funzioni.

Mi dispenso dall'addentrarmi nell'esame dei fatti su cui poggiano tali conclusioni, rimandando, chi ne abbia vaghezza, ai lavori importantissimi di SIEBER, BACH e CHODAT, ARRHENIUS, BROUARDEL, MANCHOT, NEUMANN WENDER, etc.

Il LOEW per il primo, nel 1901, isolò la catalasi vegetale dalle foglie di **Nicotiana tabacum**; SENTER, nel 1903, preparò una catalasi dal sangue, che egli chiamò *emasi*.

Se queste catalasi (e le altre che si sono ottenute dal regno vegetale e dall'animale) debbano ritenersi, o meno, identiche fra loro, è una delle questioni che si discutono, la cui soluzione non potrà esser data che in un tempo ancora lontano.

Recentemente BATTELLI e la sig^{na} STERN hanno fatto conoscere un metodo di preparazione della catalasi animale, che ha dato loro notevoli risultati, ed ha permesso agli *aa.* importanti ricerche, sulle quali non è il caso di intrattenermi.

Mi limito ad accennare che nella maggior parte delle specie animali prese in considerazione il fegato si dimostrò l'organo più ricco di catalasi, come si rileva dal seguente prospetto, che riporto:

Ossigeno posto in libertà da 1 gr. di sostanza nel primo minuto

	FEGATO	SANGUE	RENE	MUSCOLO
Pesci (leuciscus) . .	6.000	155	—	31
Rospo	12.000	560	1.200	84
Rana a digiuno . .	9.333	120	—	41
» fresca. . . .	9.600	193	1.360	28
Testuggine	650	310	320	44
Biscia	1.200	4.070	560	124
Cavia	14.800	1.750	1.550	62
Topo.	3.100	1.000	1.400	16
Coniglio	900	900	1.450	25

Gli organi o tessuti venivano emulsionati con acqua; un dato volume dell'emulsione era posto in presenza di un eccesso di soluzione all'1 % di acqua ossigenata, ed il miscuglio agitato continuamente. La ricchezza degli organi in catalasi era valutata in base alla quantità di ossigeno sprigionato. Le esperienze erano fatte alla temperatura ordinaria di 18° *C.* circa.

BATTELLI e la Sig[na] STERN hanno proposto di chiamare per il momento *epatocatalasi* la catalasi estratta dal fegato; seguo questa denominazione per non creare equivoci.

Per le mie esperienze mi sono avvalso del fegato di bue, uno dei più ricchi in catalasi, come si rileva dal seguente quadro, che tolgo pure dai lavori di BATTELLI e STERN.

Ossigeno sprigionato in 10 minuti da una soluzione all'1 % di perossido di idrogeno in presenza di 1 gr. di fegato:

Cane	c.c. 8.800
Maiale	» 36.000
Montone	» 58.000
Bue	» 57.000
Cavallo	» 60.000

Nella preparazione dell'epatocatalasi ho seguito fedelmente il metodo indicato dagli *aa.* citati, che qui trascrivo, contentandomi però della semplice essiccazione all'aria.

« Il fegato, sbarazzato dal sangue, è ridotto in poltiglia. Si aggiunge un volume di acqua e si lascia in contatto per alcuni minuti agitando; indi si spreme attraverso pannolino. Il residuo rimasto sul pannolino vien ripreso con due volumi di acqua, e agitato per un'ora; poi si spreme. I due liquidi si riuniscono, e si aggiungono due volumi di alcool. Il precipitato che si ottiene, raccolto e spremuto fra parecchie doppie di carta da filtro, viene lasciato all'aria fino a completa evaporazione dell'alcool; indi lo si riprende con tre volumi di acqua e si agita energicamente per alcune ore. Si filtra; al filtrato si aggiungono tre volumi di alcool, ed il precipitato che si ottiene, spremuto fra parecchie doppie di carta da filtro, si essicca nel vuoto su acido solforico ».

Ho ottenuto anch'io una sostanza amorfa, bruna, che decompone notevoli quantità di acqua ossigenata pura, e che possiede tutti i caratteri indicati da BATTELLI e STERN.

Anche nel rendimento del fegato di bue in epatocatalasi i miei dati concordano perfettamente con quelli degli *aa.* citati; così pure mi sono assicurato dell'assoluta tolleranza degli animali *(conigli)* verso le altissime dosi di sostanza (2—3 gr. per kgr. possono impunemente iniettarsi nelle vene, senza che si rilevi alcun disturbo nell'animale).

Le esperienze vennero fatte parte con la sostanza fresca, cioè col precipitato ottenuto nell'ultima operazione, spremuto ripetutamente fra carta da filtro e lasciato per un giorno all'aria; parte con la sostanza completamente essiccata, e parte col liquido filtrato dell'ultima operazione.



Il dosaggio dell'epatocatalasi era sempre pressochè rigoroso; infatti quando operavo col liquido filtrato dell'ultima operazione, prima cioé di precipitarlo con alcool per ottenerne l'epatocatalasi isolata, mettevo da parte una porzione del liquido e mi accertavo del suo rendimento in epatocatalasi mediante l'ultima precipitazione con alcool; quando usavo la sostanza ancora fresca, tenuta cioè per un solo giorno all'aria, ne sottraevo una quantità esattamente pesata per conoscere a quanto si riduceva poi con l'essiccamento completo (a circa 1/5, essendo pressochè eguale la temperatura ambiente).

Del resto ho trovato che bastano piccolissime dosi di epatocatalasi a dare gli effetti desiderati, come apparirà dai protocolli delle singole esperienze, e quindi del dosaggio dell'epatocatalasi non credo necessario occuparmi sempre nel riferire le esperienze.

Per dare però un' idea del rendimento, noto che in una delle estrazioni, partendo da gr. 300 di fegato di bue, ottenni dall'ultima filtrazione c.c. 589 di liquido. Da questi, con la precipitazione con alcool, si ottennero gr. 12,30 di precipitato, pesato appena raccolto e dopo semplice prosciugamento fra parecchie doppie di carta da filtro. Detti gr. 12,30 si ridussero a gr. 6,90 dopo essiccamento per 24 ore all'aria, ed a gr. 1,71 dietro essiccamento completo all'aria. Trascuro le frazioni di centigrammo.

Nei casi in cui mi servivo dell'epatocatalasi già isolata, sia fresca che dietro completa essiccazione all'aria, la trituravo in mortaio con una quantità nota di acqua distillata, ed iniettavo poi la sospensione ottenuta sotto cute o nel cavo peritoneale; non ho invece usato della soluzione fisiologica di cloruro di sodio per non introdurre nell'esperienza un nuovo fattore. Io credo infatti fermamente, dietro quanto ho avuto occasione di notare nel corso dei miei studi, che anche la semplice soluzione fisiologica debba attivare molto le ossidazioni intraorganiche; ed in questa opinione mi confermano talune osservazioni cliniche che si sono pubblicate sui benefici effetti che le iniezioni di cloruro sodico esercitano sul decorso e sull'esito delle malattie da infezione, e quelli che se ne sono avuti negli stadi di decadimento organico (vecchiaia; pure non spingendosi alle note esagerazioni dettate da troppo accesi entusiasmi).

Ho sperimentato sui conigli, servendomi anche in queste esperienze come veleni del nitrato di stricnina e del fenato di sodio. Con la stricnina avrei voluto sperimentare in larga scala sul'e cavie, profittando della notevole resistenza che normalmente offrono questi animali; ma per quanto mi fossi adoperato, non riuscii a procurarmene, non soltanto a Camerino, ma nei dintorni, per una zona assai estesa; una sola potei

averne, e ne son debitore alla gentilezza del mio distinto collega Prof. SILVESTRINI.

E passo ad esporre i protocolli di talune delle mie esperienze; naturalmente non mi fermo sulle dosi letali dei veleni adoperati, avendone già parlato negli altri lavori.

D'altra parte è ovvio che in queste ricerche non era il caso di occuparsi di antidotismo diretto; come controveleno fisiologico restava solo a considerare, per le ragioni già esposte in altri lavori, l'azione preventiva per la stricnina, veleno ad azione rapida; la preventiva ed anche la curativa per il fenato di sodio, veleno ad azione molto più lenta.

Nei protocolli chiamerò *liquido epatocatalasico* il liquido dell'ultima precipitazione con alcool; *epatocatalasi fresca* quella che ha subito un certo essiccamento all'aria, per 24 ore; *epatocatalasi secca* quella completamente essiccata all'aria.

ESPERIENZE CON LA STRICNINA.

Esperienza I.

Coniglietto di gr. 1022.

Ore 16. Si iniettano nel cavo peritoneale c.c. 30 del liquido epatocatalasico (Corrisponderebbero a gr. 0,15 di epatocatalasi).

» 18. Si iniettano sotto cute gr. 0,0006 di nitrato di stricnina (soluzione al millesimo).

» 18.7. Accesso di tetano prolungato, seguito a brevissimi intervalli da altri accessi, e così per circa 10 minuti.

» 18 17. L'animale non ha convulsioni; giace sul fianco, con respiro fortemente affannoso.

» 18.20. Fa già dei tentativi per rimettersi in piedi, e vi riesce. Ha però forte irrigidimento degli arti, sussulta violentemente al menomo rumore e, se lasciato in quiete, cerca di evitare qualsiasi movimento.

» 18.36. Nuovi accessi di tetano a brevi intervalli; poi torna a rimettersi in piedi, e fa anche qualche movimento.

» 18.43. Nell'eseguire un movimento il coniglio è preso da un accesso di tetano assai prolungato; resta qualche istante a giacere sul fianco, con respiro assai affannoso; poi è ripreso da un nuovo accesso tetanico, nel quale muore.

Facendo dunque precedere di due ore soltanto la iniezione di epatocatalasi alla somministrazione ipodermica della dose letale minima di nitrato di stricnina, non si ottiene altro che un rallentamento nel decorso dell'avvelenamento. Si direbbe quasi che si impegni una lotta fra l'organismo, che tende sotto l'influenza dell'epatocatalasi a resistere più e meglio del normale, ed il tossico; questo però finisce col prendere il sopravvento. Ed il risultato, nel senso indicato, può dirsi costante, qualunque sia la dose di epatocatalasi somministrata. A comprova valga la seguente esperienza, in cui la epatocatalasi fu iniettata allo stato di completo essiccamento, alla dose di gr. 2 per kgr. di animale.

Esperienza II.

Coniglietto di gr. 770.

Ore 17.28. Iniezione nel cavo peritoneale di gr. 1,54 di epatocatalasi perfettamente secca, in sospensione in c.c. 20 di acqua distillata (gr. 2 di epatocatalasi secca per kgr. di animale).

» 19.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,0005 di nitrato stricnico, in soluzione al millesimo (la dose del sale alcaloideo è pertanto appena maggiore della minima letale).

» 19.43. Notasi uno stato di irrequietezza dell'animale, che però visibilmente si sforza di limitare il più possibile i suoi movimenti.

» 19.47. L'animale spicca un salto e cade sul fianco in preda a violentissimo tetano. L'accesso è seguito da altri parecchi, prima a brevissimi intervalli di tempo, poi ad intervalli maggiori, durante i quali il coniglio resta a giacere sul fianco, con respiro fortemente ansante.

» 19.54. Il coniglio solleva la testa dal suolo, e fa di quando in quando dei tentativi per rimettersi in piedi.

» 19.56. Riesce a rimettersi in piedi, ma resta come puntellato sugli arti anteriori, ed offre delle scosse più o meno forti, spontanee o dietro il menomo stimolo.

» 19.59. L'animale è molto più tranquillo : resta accovacciato, e le scosse sono assai meno intense e più distanzate.

» 20.4. Improvvisamente è ripreso da tetano, con forte opistotono; all'accesso ne seguono altri, distanzati da pause, durante le quali l'animale resta a giacere sul fianco, con respirazione fortemente affannosa.

» 20.9. Lo stato convulsivo si è quasi dileguato, ed il coniglio accenna nuovamente a rimettersi.

» 20.11. Sta nuovamente in piedi, in apparenza tranquillo, ed è capace di leccarsi le zampe.

» 20.14. Nuovo accesso di tetano, cui ne sussegue un altro immediatamente, dopo il quale il coniglio resta come esaurito, e tosto dopo alle

» 20.16. muore.

Solo una volta mi riuscì di veder resistere un coniglio alla dose letale minima somministrata due ore dopo l'iniezione nel cavo peritoneale del liquido epatocatalasico, e peró nel risultato favorevole dovette certo concorrere una maggiore resistenza individuale al tossico.

Con le dosi di gr. 0,00075 e di 0,0009 di nitrato stricnico per kgr., date a distanza di due ore dalla somministrazione preventiva di epato-catalasi, si ebbe sempre, senza alcuna eccezione, la morte; ma sempre si notò più o meno spiccata una certa lotta fra il tossico e l'organismo; quasi costantemente si osservarono degli accenni, più o meno duraturi, di ristabilimento, tranne quando la morte non si verificò già nel primo o nel secondo accesso, per dato e fatto dell'arresto prolungato del respiro. Mi limito, per amor di brevità, a riferire una sola delle esperienze relative.

Esperienza III.

Coniglietto di gr. 870.

Ore 12.58. Iniezione intraperitoneale di gr. 2 di epatocatalasi fresca in c.c. 15 di acqua.

» 14.58. Iniezione ipodermica di gr. 0,0008 di nitrato di stricnina (soluzione al millesimo). [La dose del sale alcaloideo fu pertanto appena maggiore di gr. 0,0009 per kgr.]

» 15.8. Segni evidenti di stricnismo.

» 15.10. Violentissimo accesso di tetano, seguito da altri a brevi intervalli di tempo.

» 15.16. Forti spasmi, ma non più vero tetano. L'animale ha respirazione ansante; fa qualche tentativo per rimettersi in piedi, senza però riuscirvi.

» 15.21. L'animale riesce a mettersi in piedi, ma resta con gli arti anteriori fortemente puntati al suolo ed ha respiro affannoso.

» 15.44. Il coniglio, che fin qui se ne è stato tranquillo, accoccolato in un angolo, è preso improvvisamente da un violentissimo accesso tetanico, assai prolungato. Pratico subito la respirazione artificiale, col metodo misto (compressioni ritmiche sul torace e trazioni ritmiche della lingua), ma senza risultato utile.

Nelle cavie, per loro natura molto più resistenti alla stricnina di quel che non siano i conigli, era da aspettarsi che, anche facendo precedere di poche ore la somministrazione di epatocatalasi, si sarebbe riusciti a vincere l'avvelenamento determinato da una dose letale, o maggiore della letale, di stricnina.

La sola esperienza che, come più avanti ho avvertito, mi è riuscito di fare sulle cavie, sembra giustificare il presupposto. Eccone il protocollo:

Esperienza IV.

Cavia di gr. 603.

Ore 17. Nell'intervallo di 10 minuti si iniettano nella cavità peritoneale gr. 0,25 di epatocatalasi perfettamente secca, in sospensione in c.c. 10 di acqua.

» 18.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,0024 di nitrato stricnico (pari a gr. 0,0004 per ogni 100 gr. del peso corporeo, dose sicuramente e senza eccezione letale, in base alle mie precedenti ricerche).

» 18.50. La cavia ha frequenti sussulti, specie se stimolata. Presenta notevole rigidità di movimenti.

» 19.5. Scosse più forti, sia spontanee, che dietro stimoli; respirazione ansante.

» 19.9. Nel fare un movimento la cavia ha un violento sussulto, ma tosto si rimette e riprende la sua posizione di prima. Urinazione.

» 19.25. Già molto attenuati i fenomeni descritti.

» 19 30. Sussiste soltanto una leggera ipereccitabilità.

Il mattino seguente, e così pure nei giorni consecutivi, la cavia si mostrò perfettamente normale. Venne poi impiegata in altra esperienza.

Molto diversamente decorre l'avvelenamento quando la somministrazione di epatocatalasi si fa, anche a piccolissime dosi, per parecchi giorni di seguito prima della somministrazione della stricnina.



Comincio col riferire talune esperienze, che possono considerarsi esattamente come tipo delle molte eseguite.

Esperienza V.

Coniglietto di gr. 976.

Per tre giorni consecutivi si iniettano ogni volta, sempre alla stessa ora (ore 10) c.c. 10 di liquido epatocatalasico nel cavo peritoneale e c.c. 10 dello stesso liquido sotto cute. Nel quarto giorno si somministrano invece gr. 0,30 di epatocatalasi secca in sospensione in c.c. 10 di acqua, per iniezione intraperitoneale. E lo stesso giorno, due ore dopo, cioè alle 12, si iniettano sotto cute gr. 0,0006 di nitrato stricnico, in soluzione al millesimo, pari a poco più della dose minima letale.

Ore 12.12. L'animale, che fin qui ha camminato tranquillamente per la stanza, vien preso da un forte accesso di tetano, cui ne segue bentosto un secondo, e poi un terzo molto meno intenso.

» 12.15. Il coniglio si rimette in piedi, ma resta poggiato sul ventre ed ha respiro ansante.

» 12.19. Fa già dei passi, ma alquanto rigidi.

» 12.30. Saltella come un animale perfettamente normale; offertogli il cibo vi accorre avidamente. Lo si prende con qualche difficoltà perchè cerca di sfuggire, correndo celermente. Fra le mani non dà alcun segno di ipereccitabilità.

Nei giorni seguenti l'animale fu sempre in condizioni assolutamente fisiologiche.

Esperienza VI.

Coniglietto di gr. 990.

Questo coniglietto viene trattato in modo del tutto identico al precedente; nel 4° giorno, due ore dopo la somministrazione dell'epatocatalasi secca, gli si dànno, per iniezione ipodermica, gr. 0,00075 di nitrato stricnico in soluzione al millesimo, dose intermedia fra la minima letale e quella una volta e mezzo letale.

La iniezione del sale di stricnina è praticata alle 12.57.

Ore 13.10. L'animale, che fin qui era rimasto in apparenza tranquillo, e capace di muoversi liberamente per la stanza, vien preso da un accesso di tetano abbastanza violento.

» 13.12. Tenta già di rialzarsi, e vi riesce quasi subito; resta immobile, con respiro affannoso.

» 13.15. Cammina già, ma con movimenti visibilmente rigidi.

» 13.22. Nel correre che fa come per nascondersi, dietro un rumore provocato ad arte, ha un accenno di convulsione generale, che però abortisce dirò quasi a mezza via.

» 13.30. L'animale non mostra altro che leggeri segni di rigidità negli arti. Preso fra le mani presenta solo leggerissimi tremiti.

Circa un'ora più tardi, riesaminato, appare completamente normale, e così nei giorni seguenti.



Esperienza VII.

Coniglietto di gr. 990.

Anche questo animale riceve lo stesso trattamento dei due precedenti. Al quarto giorno, due ore dopo la somministrazione dell'epatocata'asi, gli si dànno per iniezione ipodermica gr. 0,0009 di nitrato stricnico, in soluzione al millesimo, dose una volta e mezzo la letale.

Già pochi minuti dopo l'iniezione di stricnina il coniglio comincia a mostrare segni evidenti di avvelenamento. Dopo 10 minuti è preso da violentissimo accesso tetanico, che riesce a superare; poi da altri accessi, che si seguono a brevi intervalli, e finalmente muore in un accesso di tetano con prolungato arresto del respiro.

Dalle esperienze riferite si rileva che gli animali trattati per alcuni giorni con epatocatalasi riescono a superare con grande facilità ed in breve tempo l'avvelenamento determinato dalle dosi letali minime e dalle dosi intermedie fra queste e quelle una volta e mezza le letali di nitrato stricnico; soccombono invece con queste ultime.

Sarebbe interessante vedere se, prolungando ancora il trattamento preventivo con epatocatalasi, o spingendo le dosi di questa, si possa giungere a rendere tollerate dosi ancora maggiori di stricnina. Io non ho potuto insistere in questo ordine di ricerche, anche perchè l'epatocatalasi viene a costare molto, ed il mio laboratorio non dispone che di esigui mezzi. Del resto a completare queste mie ricerche nei punti dove appaiono delle lacune, e ad estenderle ad altri mezzi ossidanti, attende per mio incarico e sotto la mia personale sorveglianza lo studente MEI-GENTILUCCI, intelligente e diligentissimo interno del mio laboratorio.

ESPERIENZE COL FENATO DI SODIO.

Nelle esperienze col fenato di sodio mi sono occupato dell'azione preventiva e della curativa, trattandosi di un avvelenamento che si svolge assai più lentamente. Le esperienze che ho potuto fare non sono molte; ma i risultati sono stati così netti, così decisivi, da autorizzarmi a ritenere che non abbisognino di altra comprova.

Azione preventiva.

Esperienza VIII.

Coniglio di gr. 1272.

Si iniettano per 4 giorni consecutivi, alle 10 del mattino, c c. 10 di liquido epatocatalasico nella cavità del peritoneo; alla sera del 4° giorno, alle 15, si iniettano sotto cute gr. 0,765 di fenato di sodio secco (MERCK) in soluzione al 10 %. L'animale dà segni di sofferenza durante la iniezione, ma poi subito si calma.

Tenuto in osservazione per tutta la giornata e nei giorni seguenti, non presentò la menoma deviazione dal normale.

La dose di fenato sodico adoperata corrisponde a quella accertata sicuramente letale dal Prof. BUFALINI e da me, cioè gr. 0,60 per kgr. di animale.



Esperienza IX.

Coniglio di gr. 1265.

L'animale venne trattato con liquido epatocatalasico nella stessa guisa del precedente, e alla sera del 4° giorno ricevette sotto cute gr. 1 di fenato sodico in soluzione al 10 %, pari a gr. 0,80 per kgr., cioè una dose abbastanza più elevata della letale.

Tranne qualche segno di sofferenza durante e nei primi minuti dopo l'iniezione, il coniglio non rivelò la menoma traccia di deviazione dal normale, in tutta la giornata e nei giorni successivi.

Sarebbe stato interessante spingere più oltre le indagini, dal momento che la somministrazione di epatocatalasi per varî giorni prima dell'esperienza, in dosi giornaliere assolutamente refratte, rende il coniglio del tutto immune anche verso una dose di fenato sodico (gr. 0,80 per kgr.) che, nei conigli normali, dà la morte in un tempo brevissimo. Ma le ragioni poc'anzi accennate m'han tolto di soddisfare al mio desiderio.

Azione curativa.

Trattandosi di avvelenamento che decorre con una certa lentezza (ricordo che BUFALINI ed io abbiamo concordemente trovato che con gr. 0,60 per kgr., per iniezione ipodermica, la morte si ha in un tempo variabile dalle 8 alle 20 ore; con gr. 0,70 per kgr. in 3—7 ore; in un tempo molto più breve con gr. 0,80 per kgr.), ho voluto provare l'azione curativa dell'epatocatalasi. Ecco i protocolli delle esperienze in proposito.

Esperienza X.

Coniglietto di gr. 994.

Alle ore 9 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,60 di fenato sodico in soluzione al 10 %, e tosto dopo nella cavità peritoneale gr. 2 di epatocatalasi secca, in sospensione in c.c. 10 di acqua.

Nessun fatto di avvelenamento nel giorno dell'esperienza e nei seguenti.

Esperienza XI.

Coniglietto di gr. 997.

Alle ore 10 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,80 di fenato sodico in soluzione al 10 %, e subito dopo nel cavo peritoneale gr. 2 di epatocatalasi secca in sospensione in c.c. 10 di acqua.

Nessun sintoma apprezzabile, se ne togli un leggerissimo tremito nella seconda ora dalla somministrazione. Nei giorni successivi il coniglio stette sempre perfettamente bene.

Risulta dunque dimostrata in modo perentorio la benefica influenza dell'epatocatalasi sul decorso e sull'esito dell'avvelenamento da stricnina e da fenolo; e, generalizzando sulla base dei lavori precedenti, credo potere



affermare « sul decorso e sull'esito degli avvelenamenti da sostanze ossidabili, che ossidandosi dànno luogo a composti meno attivi od innocui ».

Per l'azione curativa nell'avvelenamento da fenolo, si sarebbe dovuto vedere se l'epatocatalasi, somministrata quando già sono comparsi i sintomi dell'avvelenamento, riesca a salvare l'animale : tale genere di esperienze però ho dovuto limitarmi a farle con altre sostanze, poichè non disponevo della quantità di epatocatalasi necessaria a ciò.

Esperienze con i sieri ematici.

Comportamento simile a quello dell'epatocatalasi debbono spiegare anche le ossidasi dei sieri ematici. Le esperienze precedenti sull'argomento di LUSINI e di LO MONACO, e quelle anteriori di CENTANNI e BRUSCHETTINI, deponevano già in favore di un tal presupposto. Solo cambia, secondo il mio ordine di idee, l'interpretazione da dare al fenomeno, il quale non è affatto limitato ad un'azione antitossica del siero antitetanico di fronte alla stricnina, come ritenne il LUSINI, ma si estende agli altri sieri ematici, specifici o meno, come dimostrò LO MONACO, e si esercita anche verso gli altri veleni ossidabili, come provano le mie esperienze fatte col fenato sodico.

Per me si tratta di fatti di ossidazione determinati dai sieri per via delle ossidasi in essi contenute, fatti che nulla hanno da vedere con la specificità dei sieri. Io ritengo dippiù che queste esperienze dànno una base razionale alla teoria di CENTANNI e BRUSCHETTINI, nella quale sta adombrato un grande vero; che cioè nei sieri, oltre alle azioni specifiche, si abbia un'azione comune, direi quasi universale, dipendente dal fatto che le loro ossidasi, attivando enormemente le ossidazioni intraorganiche, possono, per via di questo meccanismo, neutralizzare i veleni ossidabili, di qualunque natura e provenienza essi siano.

Ho voluto premettere tali considerazioni, anzichè farle seguire all'esposizione delle mie ricerche. È una professione di fede la mia, alla quale mi auguro di poter dare il contributo di ulteriori studî e di più sicure indagini, e come tale sono autorizzato a farla; che se invece io avessi fatto seguire queste affermazioni all'esposizione delle mie ricerche, si sarebbe potuto interpretarle erroneamente come una illazione che io credessi poterne desumere.

Tagliando corto alla digressione, ecco i protocolli delle mie esperienze fatte col siero antidifterico e col siero antitetanico nei loro effetti sul decorso e sull'esito dell'avvelenamento da fenolo. Anche in questa parte io ho dovuto, per ragioni economiche, limitarmi a studiare l'azione preventiva



dei sieri in discorso per le dosi di gr. 0,60 e gr. 0,80 di fenato sodico per kgr. di animale e l'azione curativa per le stesse dosi; anche qui i risultati sono tali da non ammettere alcun dubbio. Per brevità riferisco poche esperienze.

SIERO ANTIDIFTERICO.

Adoperai il sierό antidifterico da 1000 U. I., preparato dall'Istituto sieroterapico milanese.

Azione preventiva.

Esperienza XII.

Coniglio di gr 1292.

Per quattro giorni consecutivi l'animale riceve alle 10 del mattino c.c. 1 di siero antidifterico per iniezione ipodermica. La sera del 4° giorno, alle ore 16, si iniettano sotto cute gr. 0,80 di fenato sodico in soluzione al 10 °/o (corrispondenti a poco più di gr. 0,60 per kgr. del peso).

Nessuna deviazione dal normale ebbe a mostrare il coniglio nella giornata dell'esperienza e nei giorni seguenti, tranne i soliti, e del resto assai fugaci, segni di sofferenza locale durante l'iniezione e nei primi momenti dopo di questa.

Esperienza XIII.

Coniglio di gr. 1165.

L'animale riceve lo stesso trattamento del precedente; alla sera del 4° giorno (ore 16) gli si iniettano sotto cute gr. 0,93 di fenato sodico, in soluzione al 10 °/o, pari a gr. 0,80 per kgr. del peso.

Nessun accenno di deviazione dal normale nel giorno di esperienza e nei seguenti.

Azione curativa.

Esperienza XIV.

Conigliètto di gr. 10 o.

Alle ore 11.10 si iniettano ipodermicamente (fianco sinistro) gr. 0,60 di fenato sodico in soluzione al 10 °/o e subito dopo nella cavità peritoneale c.c. 2 di siero antidifterico.

Nessun fatto di avvelenamento.

Esperienza XV.

Conigliètto di gr. 1040.

Alle ore 11.15 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,832 di fenato sodico (corrispondenti a gr. 0,80 per kgr. di animale) in soluzione al 10 °/o e subito poi nella cavità del peritoneo c.c. 2 di siero antidifterico.

Nessun fatto di avvelenamento.



Siero antitetanico.

Azione preventiva.

Esperienza XVI.

Coniglio adulto di gr. 2220.

Per quattro giorni consecutivi si inietta ogni giorno. alle 10, c.c. 1 di siero antitetanico del Prof. Tizzoni. La sera del 4° giorno, alle 15, si iniettano sotto cute gr. 1,33 di fenato sodico in soluzione al 10 %, pari a gr. 0,60 per kgr. del peso.

Non si ebbe la menoma deviazione dal normale nel giorno di esperienza e nei successivi.

Esperienza XVII.

Coniglio adulto di gr. 2535.

L'animale vien sottoposto ad identico trattamento del precedente; la sera del 4° giorno, alle ore 15, gli si iniettano sotto cute gr. 1,95 di fenato sodico in soluzione al 10 %, pari a gr. 0,80 per kgr. del peso.

Anche in questo coniglio non si ebbe ad osservare, nel giorno dell'esperienza e nei seguenti, il menomo accenno di deviazione dal normale.

Azione curativa.

Esperienza XVIII.

Coniglio di gr 1275.

Alle ore 10.55 si iniettano ipodermicamente (fianco sinistro) gr. 0,765 di fenato sodico in soluzione al 10 %, e immediatamente dopo c.c. 2 di siero antitetanico nella cavità peritoneale. (La dose di fenato sodico è pertanto di gr. 0,60 per kgr. di animale).

Nessuna deviazione dal normale.

Esperienza XIX.

Coniglio di gr. 1225.

Alle ore 11 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,98 di fenato sodico in soluzione al 10 % e subito dopo nel cavo peritoneale c.c. 2 di siero antitetanico. (La dose di fenato sodico risulta di gr. 0,80 per kgr. del peso).

Nessuna deviazione dal normale.

Dal punto di vista di cui mi occupo credo che i risultati delle esperienze non richiedano alcun commento.

Esperienze col Tachiolo Paternò.

Le moderne investigazioni fisico-chimiche hanno fatto vedere che le soluzioni dei metalli colloidali, e quelle dei sali metallici, possono considerarsi come delle vere ossidasi artificiali, rimettendosi così in vigore, su nuova base scientifica, le geniali scoperte di antichi chimici. È in altro lavoro che mi occuperò distesamente di tale argomento, che ha per i miei studi la più alta importanza.



Anche a biologi sperimentatori della prima metà del secolo passato dobbiamo talune affermazioni sull'azione di certi composti metallici che, trascurate per gran tempo, o considerate come poco attendibili, tornano oggi in onore sulla base salda delle indagini fisico-chimiche.

Pur rifuggendo dalle applicazioni affrettate, spesso puerili e qualche volta illogiche che si è tentato di fare di molti trovati della fisico-chimica alla biologia in generale, e che hanno condotto a far risorgere sotto nuova veste, e più seducente, vecchi errori di cui, son certo, si tornerà presto a far giustizia, io credo fermamente che in epoca non molto lontana la fisiologia potrà realmente diventare una branca della fisico-chimica, e con essa altre scienze biologiche, così come preconizzava già il celebre LUDWIG.

Limitandomi pertanto al fatto, ormai non dubbio, che le soluzioni dei metalli colloidali e dei sali metallici agiscono chimicamente come vere ossidasi artificiali, era importante di vedere se anche nel campo biologico sussista la stessa analogia.

Ed anzitutto occorreva accertare se anche per i metalli colloidali e per le soluzioni dei sali metallici, di cui si è verificato il comportamento *in vitro* analogo a quello delle ossidasi, si determinano nell'organismo ossidazioni così attive quali si hanno sotto l'influenza delle ossidasi naturali.

Per i sali di ferro, sebbene da punti di vista assai diversi, si conosce qualche cosa in proposito. Io mi proponevo di occuparmi metodicamente di questo argomento, ed avevo iniziato alcuni studi che, per tante ragioni, non ho potuto proseguire. Se ne sarà il caso, mi riservo di fare studiare il problema nel mio laboratorio, appena disporrò di mezzi più larghi.

Occupandomi nello scorso anno del potere ematogeno del fluoruro d'argento, ebbi occasione di constatare il fatto, accennato già da *Paternò* e *Cingolani,* che cioè sotto l'influenza di questo farmaco, somministrato a piccole dosi per un certo tempo, cresce molto il peso degli animali, in proporzione assai più notevole di quel che non succeda in animali di controllo, tenuti in condizioni perfettamente uguali. Notai allora che sarebbe stato di grande interesse lo studio del ricambio materiale in animali tachiolizzati.

Sebbene non abbia in proposito larga messe di fatti, pure i risultati di qualche ricerca preliminare mi autorizzano a ritenere che il tachiolo attivi in modo sorprendente le ossidazioni organiche. Così negli animali tachiolizzati aumenta in misura elevata la produzione di urea e di acido urico.

Ho preso perciò il tachiolo a tipo di queste mie ricerche, delle quali, io spero, non resterà sconosciuto l'interesse biologico. Mi sono limitato a studiare l'azione preventiva del tachiolo nell'avvelenamento da stricnina;

in quello da fenato sodico ho preso anche in considerazione l'azione curativa.

Riferisco i protocolli di talune esperienze.

ESPERIENZE CON LA STRICNINA.

Esperienza XX.

Coniglietto fulvo di gr. 960.

Per cinque giorni consecutivi riceve ogni giorno, alle 15, gr. 0,01 di tachiolo in soluzione al millesimo per via ipodermica.

La mattina del 6° giorno, alle 10.41, si pratica una iniezione ipodermica di gr. 0.0006 di nitrato di stricnina in soluzione al millesimo (dose corrispondente ad un po' più della minima letale).

Nessun fatto di avvelenamento.

Esperienza XXI.

Coniglietto fulvo di gr. 780.

Per cinque giorni di seguito riceve ogni giorno alle 15, gr. 0,01 di fluoruro di argento in soluzione al millesimo, per via ipodermica. La mattina del 6° giorno, alle ore 10.56, si pratica una iniezione ipodermica di gr. 0,0005 di nitrato di stricnina (soluzione al millesimo). [La dose del sale alcaloideo risulta di gr. 0,00075 per kgr. del peso, cioè rappresenta la dose intermedia fra la letale minima e quella una volta e mezzo letale.]

Nessun segno di avvelenamento, tranne che una leggerissima rigidità degli arti nel camminare, del resto assai fugace.

Esperienza XXII.

Coniglio albino di gr. 1265.

Trattato per cinque giorni come i 2 precedenti. La mattina del 6° giorno si somministrano, per via ipodermica, gr. 0,0013 di nitrato di stricnina in soluzione all'1 °/oo. (La dose risulta pertanto di gr. 0,0009 per kgr. del peso, cioè una volta e mezzo la letale.)

L'iniezione del sale alcaloideo venne praticata alle 11.5. L'animale si mantenne sempre vispo, come di consueto, fino alle 11.32 : in questo momento, nello spiccare un salto, resta con gli arti irrigiditi e presenta qualche scossa, ma subito si rimette, e torna a saltellare per la stanza. Offertogli il cibo vi accorre con avidità. Alle 11.47 presenta d'improvviso un forte accesso tetanico, seguito da altri più o meno intensi. Lo stato convulsivo si mantiene per circa 6 minuti, poi le convulsioni si dileguano, ed il coniglio resta per circa 4 minuti immobile, sdraiato sul ventre, con gli arti posteriori distesi, con respirazione ansante. Di lì a poco si rimette sugli arti ed alle 12.7 è già capace di muoversi, ma con movimenti piuttosto rigidi. Alle 12.20 saltella e mangia, come un coniglio del tutto normale, nè mostra in seguito altro fenomeno degno di nota.

Con la dose doppia della letale di nitrato stricnico ebbi risultati incostanti, essendo alcuni animali riusciti a superare l'avvelenamento, mentre in altri si determinò la morte.

Esperienze col fenato di sodio.

Azione preventiva.

Cinque conigli vennero iniettati giornalmente ciascuno con gr 0,01 di tachiolo in soluzione al millesimo per 5 giorni consecutivi. La mattina del 6° giorno vennero posti in esperienza col fenato sodico, a dosi variabili, come dai seguenti protocolli.

Esperienza XXIII.

Coniglio albino di gr. 10[illegible]2.

Iniezioni preventive di tachiolo nel modo sopra indicato. La mattina del 6° giorno, alle 10, si iniettano per via ipodermica gr. 0,60 di fenato di sodio in soluzione al 10 %. (Dose minima letale.)

Nessun fatto di avvelenamento, anche nei giorni seguenti.

Esperienza XXIV.

Coniglio fulvo di gr. 1249.

Iniezioni preventive di tachiolo per 5 giorni come sopra. La mattina del 6° giorno si inietta, per via ipodermica, gr. 1 di fenato sodico in soluzione al 10 %. L'animale si agita fortemente durante l'iniezione. (La dose di fenato sodico risulta di gr. 0,80 per kgr.).

Nessun accenno di avvelenamento fenolico anche nei giorni consecutivi.

Esperienza XXV.

Coniglio albino di gr. 1240.

Iniezioni preventive di tachiolo per 5 giorni, come sopra. La mattina del 6° giorno si iniettano, per via ipodermica, gr. 1 24 di fenato di sodio in soluzione al 10 %, pari a gr. 1 per kgr. del peso. Segni vivissimi di sofferenza durante la iniezione. Del resto nessun fatto di avvelenamento anche nei giorni successivi.

Esperienza XXVI.

Coniglio fulvo di gr. 955.

Trattato per 5 giorni con tachiolo, come i precedenti.

La mattina del 6° giorno riceve, per iniezione ipodermica, gr. 1,43 di fenato di sodio in soluzione al 10 %, pari a gr. 1,50 per kgr. del peso. Sofferenza viva al momento dell'iniezione; appena cessata questa il coniglio si getta su di un fianco e fa con gli arti ripetuti movimenti di natazione. Pochi istanti dopo si calma, e comincia a saltellare come un coniglio normale : e tale si mostra poi sempre nel giorno dell'esperienza e nei successivi.

Esperienza XXVII.

Coniglio albino di gr. 1355.

Trattato con tachiolo per 5 giorni consecutivi, come i precedenti. La mattina del 6° giorno riceve, per via ipodermica, gr. 2,44 di fenato sodico in soluzione al 10 %, pari a gr. 1,80 per kgr. del peso, cioè una dose triplice della minima letale.

Tranne i soliti segni di sofferenza al momento dell'iniezione, il coniglio non presentò la menoma deviazione dal normale anche nei giorni successivi.



I risultati delle esperienze sull'azione preventiva del tachiolo nell'avvelenamento da stricnina ed in quello da fenato sodico sono addirittura maravigliosi; io mi propongo di spingere ancora oltre le dosi di fenato sodico per stabilire il limite di tolleranza per questo veleno negli animali tachiolizzati.

Azione curativa.

Quanto all'azione curativa del tachiolo nell'avvelenamento da fenolo, io non ho fatto che poche esperienze di saggio, somministrando cioè il tachiolo per iniezione ipodermica, alla dose di gr. 0,01, nei conigli contemporaneamente, o poco prima, iniettati con soluzione al 10 % di fenato sodico (alla dose di gr. 0,60—0,80—1 di fenato per kgr.). In queste condizioni non rilevai alcun segno di avvelenamento negli animali.

Sarebbe interessante anche qui di accertare il limite di tolleranza, e di vedere poi se, somministrando il tachiolo quando già si siano manifestati i segni dell'avvelenamento fenolico nei suoi diversi stadi, si possa col tachiolo esercitare un'azione curativa più o meno efficace.

Ma a tali quesiti daranno risposta le esperienze cui attende, nel mio laboratorio, lo studente MEI-GENTILUCCI.

Io chiudo pertanto l'esposizione di queste mie nuove ricerche affermando, con sicurezza sempre maggiore, che l'ossigeno attivo deve considerarsi come energico antidoto e controveleno fisiologico delle sostanze tossiche ossidabili, e che ossidandosi dànno luogo a composti meno attivi od innocui. E le risultanze di queste nuove ricerche mi dànno sempre maggiore ardimento a sperare che forse potranno i miei studî ricevere utile applicazione nella pratica. A titolo di saggio intanto io mi preparo ad iniziare una serie di esperienze sul decorso e sull'esito di talune infezioni negli animali in cui si siano determinati, col tachiolo od altri ossidanti (e qui all'infuori dei sieri ematici, per ragioni troppo ovvie), processi ossidativi più energici.

Camerino, Maggio 1905.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Giessen.

Ueber Jodipin-Resorption

von

HELMUTH PETERS.

Jodipin ist eins der neueren Jodpräparate; es wurde 1897 von Winternitz dargestellt und in die Therapie eingeführt. Jodipin ist ein Additionsprodukt von Jod an Sesamöl. Hergestellt wird es durch Einwirkung von Jodmonochlorid auf dieses Fett. Es hat sich von allen Fetten gerade das Sesamöl als das beste erwiesen, da es neben leichter Verdaulichkeit geruch-und geschmacklos ist.

Von Merk in Darmstadt wird das Jodipin in zwei Konzentrationen in den Handel gebracht: als 10 % und als 25 % Präparat. Ersteres ist eine ölige hellgelbe Flüssigkeit, die sich von Sesamöl nicht unterscheidet. Das 25 % Jodipin ist etwas dunkler, zäher, dickflüssiger, in der Kälte von honigähnlicher Konsistenz. Beide Präparate sind in Wasser und Alkohol unlöslich, in Aether und Chloroform leicht löslich. Die Gegenwart von Jod macht sich in beiden Präparate äusserlich in keiner Weise bemerkbar. In gut verschlossenen Gefässen ist Jodipin sehr lange haltbar. Die dunklere Färbung des hochprozentigen Präparates rührt nach Hesse von der Anwesenheit eines harzigen Körpers odes alkohollöslichen Oels her. Ursprünglich wurde Jodipin innerlich gegeben. Doch erwiesen weitere Versuche, dass es auch, namentlich eingespritzt, sehr gut verwendbar sei.

Bei innerer Darreichung wird es im Darm gespalten, und ein geringer Teil des Jodes wird hier bereits als Jodalkali gebunden, der grössere Teil wird als jodierte Fettsäure aufgenommen und im Organismus oxydiert.

Das Jod erscheint alsdann im Harn als Jodalkali, oder auch an Harnstoff oder Harnsäure gebunden (FEIBES). Die Ausscheidung durch die Nieren dauert bei der Verabreichung per os etwa 8 bis 10 Tage, ungefähr die doppelte Zeit wie bei Jodkalium. (WINTERNITZ, KLINGMÜLLER.)

Sehr viel weniger sind wir über die Schicksale eingespritzten Jodipins unterrichtet. KLINGMÜLLER fand, dass an den Stellen, wo Jodipin eingespritzt sei, sich geringe Mengen von Jodalkali nachweisen lassen. Nach einer Reihe von Tagen sei stets das Jodipin an Ort und Stelle verschwunden, während im Harn noch Jodausscheidung bestehe.

WINTERNITZ erwähnt bereits « Lokalwirkungen » des eingespritzten Jodipins, und zwar gestützt auf folgenden Versuch: Er injizierte einem stark abgemagerten Hunde von 6 kgr. 16,06 gr. 10 % Jodipins unter die Rückenhaut. Wahrend der ersten 10 Tage nach der Jnjektion wurden im Harn, durch Veraschen bestimmt, 1,1008 gr. Jod ausgeschieden, wobei neun Tage hindurch, durch « direkt » keine Jodreaktion erhältlich war. Am siebenten. Tage gab der Harn direkt keine Jodreaktion, enthielt aber 0,014 gr. Jod. In den nächsten 6 Tagen wurde Jod direkt nachgewiesen. Am 26 Tage nach der Injektion wurde der Hund getötet. An der Stelle der Injektion wird eingeschnitten, die Umgebung dieser Stelle wird mit Aether aus einer Spritzflassche abgespritzt. In dem Rückstand, der nach dem Verdunsten des Aethers bleibt, ist direkt kein Jod nachweisbar, wohl aber nach der Verseifung. Das Fettgewebe selbst, das herauspräpariert wurde, enthielt reichlich Jodipin. Ebenso war Jodipin mit « voller Schärfe » nachweisbar in Leber, Knochenmark, Bauchfett, wenn auch in geringer Menge.

Weitere Versuche in dieser Hinsicht wurden nicht vorgenommen. Damit ist das, was wir über die Lokalwirkungen des Jodipins wissen, erschöpft. Und doch wäre es sehr wünschenswert, den Schicksalen des eingespritzten Jodipins genauer nachzugehen. Denn diese Einspritzungen erfreuen sich jetzt bereits weitgehender, praktischer Anwendung. Ueberall da, wo bisher Jodkalium Verwendung fand, wird jetzt vielfach Jodipin in Gebrauch genommen.

Die ausgedehnteste Anwendung und die eklatantesten Heilerfolge haben Jodipineinspritzungen in der Syphilistherapie zu verzeichnen, namentlich in der tertiären Periode und bei syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems.

Bei Bronchitis, Asthma, Emphysem, Psoriasis und Skrophulose ist Jodipin ebenfalls mit gutem Erfolg injiziert worden. Hervorragende Lokalwirkung äusserte Jodipin bei Ischias und anderen neuralgischen Schmerzen.

Die vollständige Heilung von Hautaktinomykose beim Menschen durch Jodipininjektionen führte dazu, dieses Mittel auch bei Aktinomykose der Rinder in gleicher Weise zu gebrauchen. Und hier wirkt Jodipin geradezu als Spezifikum, ganz einerlei, in welcher Form die Aktinomykose auftritt.

Gleiche spezifische Wirkung ist mit Jodipin bei der Leberzirrhose der Pferde, eine Krankheit, die bisher als unheilbar galt, zu verzeichnen.

In wie weit Jodipin den Zerstörungsprozess des Tuberkelbazillus im Organismus bei Menschen und Tiere zu bekämpfen vermag, darüber sind beiderseits Versuche noch im Gange. Die Zeit der Anwendung ist hier noch zu kurz, und die Zahl der Fälle noch zu gering, als dass ein endgültiges Urteil, wie bei den ebengenannten Krankheitsformen, gebildet werden könne.

Unter diesen Umständen übernahm ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Geppert die Untersuchung über die Schicksale des eingespritzten Jodipins am Orte der Einspritzung. Der Plan der Untersuchung war einfach. Zunächst musste konstatiert werden, wieviel Jodipin in den Tagen nach der Einspritzung an Ort und Stelle nachweisbar war, und ferner musste konstatiert werden, ob an Ort und Stelle eine Zersetzung erfolge und wie stark sie sei.

In erster Linie kam es, wie ohne Weiteres ersichtlich, darauf an, an Ort und Stelle die Quantität des liegenbleibenden Jodipins zu bestimmen. Zu diesem Zweck mussten die betreffenden Organen extrahiert, und die Quantität des extrahierten Jodipins festgestellt werden. Es entstand daher zunächst die Frage, mit welcher Genauigkeit sich Jodipin aus tierischen Geweben wieder darstellen lässt. Zur Entscheidung dieser Frage wurde fein gehacktes Fleisch mit einer abgemessenen Quantität Jodipins gemischt, dieses dann wieder extrahiert und bestimmt.

Was zunächst die Methode der quantitativen Jodipinbestimmung anlangt, so baut sie sich darauf auf, dass das Jodipin durch Aether extrahierbar und dann durch Verseifung, Veraschung und Jodbestimmung quantitativ nachweisbar ist.

Die Methode der Jodbestimmung im Jodipin ist nach den Prinzip ausgeführt wie sie E. Schmidt in seinem « Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, I. Teil, p. 265 » zur Betimmung des Jodes im Lebertran angiebt. Die Ausführnng in unserem Falle gestaltet sich folgendermassen:

5 gr. 10 % Jodipins beziehungsweise 2 gr. 25 % Jodipins werden in einer grossen Porzellanschale mit 5 gr. Natriumhydroxyd gelöst, in 10 c.c. destillierten Wasser und 50 c.c. absoluten Alkohol in einem Oelbade verseift. Nachdem die Seife in der Schale

vollständig getrocknet ist, wird sie in einem kleinen Porzellantiegel auf dem Asbestteller verkohlt. Dabei entsteht unter starker Rauchentwicklung aus der gelbweissen Seife eine dünnflüssige, braune Masse die bei weiterem Erhitzen schwarz, dickflüssig und schmierig wird. Schliesslich hört die Rauchentwicklung auf, und in dem Tiegel bleibt eine grobkörnige, schwarze, trockene Masse. Letztere wird jetzt über der freien Flamme scharf geglüht, bis die Farbe weissgrau geworden ist. Während der Verseifung und Verkohlung ist beständiges Umrühren notwendig, damit ein Anbacken nicht eintritt. Die Asche wird in einem Mörser fein pulverisiert, mit Wasser aufgenommen, in ein 200 Bezw. 100 c.c. fassendes Kölbchen gespült, bis zur Marke aufgefüllt und einige Minuten kräftig geschüttelt. Von diesen 200 c.c. kommen 50 c.c. zur Untersuchung auf Jod, und zwar geschieht dies in folgender Weise :

Ein Kolben ist mit einem doppelt durchbohrten Korkstopfen verschlossen. Durch die eine Oeffnung des Stopfens reicht eine Glasröhre von der Dicke eines gewöhnlichen Bleistiftes in den Kolben senkrecht bis dicht über den Boden. Das andere Ende der Glasröhre trägt einen kleinen Trichter. Durch die zweite Oeffnung des Korkstopfens geht eine U-förmig gebogene Glasröhre von der Weite wie die vorige. Das eine Ende reicht etwa 5 c.c. in den Kolben hinein, während das andere Ende, etwa 30 cm. lang, in ein kleines Glaskölbchen mit starker Jodkalilösung taucht. Letzteres Kölbchen ist in einem grossen Glasgefässe von kaltem Wasser umgeben.

Bei der Jodbestimmung werden zunächst die genannten 50 c.c. Flüssigkeit in den Kolben gebracht, alsdann 20 c.c. verdünnte Salzsäure hinzugefügt und nun wird der Kolben in einem Oelbade erhitzt, bis die Flüssigkeit siedet. Dann giesst man durch den Trichter langsam und in kleinen Quantitäten Eisenchloridlösung hinzu. Die Jodentwicklung beginnt sofort, und das Jod destilliert mit dem Wasserdampf in das Jodkalium über. Nachdem jede sichtliche Jodentwicklung zu Ende ist, wird das Kölbchen mit Jodkalium, indem sich das Gelöste übergegangene Jod befindet, weggenommen, und in ein Becherglase eine weitere Lösung von Jodkali als Kontrollösung untergestellt. Das übergegangene, in Jodkalium gelöste Jod wird mittels 1/10 normaler Natriumthiosulfatlösung bestimmt.

Znächst konnte ich mit dieser Methode feststellen, dass das verwandte Jodipin in der Tat den indizierten Jodgehalt besass. Die Daten sind folgende : 2 gr. 25 % Jodipins (= 0,5 gr. Jod) wurden nach der angegebenen Methode verascht, und der vierte Teil entsprach 20.2 c.c. Natriumthiosulfatlösung, also das ganze 0,5 gr. Jod.

5 gr. 10 % Jodipins (= 0,5 gr. Jod) ergaben 4 mal, 0,125 gr. Jod (9,88 c.c. Natriumthiosulfatlösung) = 0,5 gr. Jod.

Schwieriger gestalltete sich die quantitative Darstellung des Jodipins aus dem tierischen Gewebe. Hier wurden mehrere Methoden probiert 1) direkte Verseifung und Veraschung des mit Jodipins versetzten Gewebes, 2) Aetherextraktionen im Soxlethapparat. Letztere wurden wiederum in verschiedener Weise vorgenommen. Da das Gewebe getrocknet werden musste, ehe es in den Soxleth gelangt, so wurde getrocknet (a) durch

Erhitzung auf dem Wasserbade mit und ohne Hülfe von Luftdurchleitung; (b) im absoluten Vakuum über Schwefelsäure.

Dabei wurde jedesmal Hackfleisch innig mit einer abgemessenen, bezw. abgewogenen Menge Jodipins versetzt. Nachdem dann getrocknet, extrahiert, verseift, verkohlt, verascht war, wurde mindenstens ein Viertel des wässerigen Extraktes auf Jod untersucht. Im einzelnen gestalten sich die Versuche folgendermassen :

Versuch 1.

2 gr. 10 % Jodipins wurden mit 60 gr. Hackfleisch innig vermengt. Nach Zusatz von 2 gr. Natriumhydroxyd gelöst in 4 c.c. Wasser und 20 c.c. absoluten Alkohol, wird im Oelbade verseift. Bei dem Verseifungsprozess, entsteht aus dem Fleisch eine höchst übelriechende, dünnbreiige, schmierige, rotbraune Masse, die durch weiteres Erhitzen verkohlt und schliesslich verascht wurde. Die gepulverte Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. aufgefüllt. 100 c.c. dieser Flüssigkeit werden aufgekocht. Darin sind enthalten 0.0508 gr. Jod : also, im Ganzen 0.1016 gr.

Es sollten sein : 0.2 gr. Jod. Es fehlt mithin 49.2 %.

Versuch 2.

In ein Stück Fleisch von 60 gr, werden 1.590 gr. 10 % Jodipins eingespritzt. Nach der Injektion wird das Fleisch mit der Schere fein zerschnitten und in einem Wasserbade getrocknet. Das Trocknen wird in einem heissen Luftstrom ca. 1 1/2 Stunden lang fortgesetzt. Die fast knochenharte Masse wird so fein wie möglich pulverisiert und in einem Soxlethapparat 6 Stunde lang mit Aether ausgezogen. Nachdem der Aether verdunstet ist, wird der bräunliche Rückstand mit 1.5 gr. Natriumhydroxyd gelöst und in 3 c.c. Wasser und 15 c.c. Alkohol verseift, verkohlt, verascht. Die pulverisierte Asche wird mit 50 c.c. Wasser aufgenommen.

25 c.c. ergeben 0.04699 gr. Jod.

Die restlichen 25 c.c. enthalten 0.0508 gr. Jod.

Die untersuchten 50 c.c. liefern mithin 0.096 gr. Jod.

Es sollten sein 0.159 gr. Jod.

Es fehlen 39.62 %.

Versuch 3.

60 gr. Hackfleisch werden mit 1.0765 gr. 10 % Jodipins vermischt und in einem Glaszylinder in einem Wasserbade 5 bis 6 Stunden lang bei einer Temperatur von etwa 40° erwärmt. Das Fleisch wird dann in möglichst dünner Lage fein verteilt auf einer Platte aufgetragen und 24 Stunden lang im absoluten Vakuum trocknen gelassen. Innerhalb dieser 24 Stunden, etwa nach 12 Stunden, wird es einmal herausgenommen und umgedreht. Aus dem Vakuum heraus, kommt das Fleisch in den Soxlethapparat und wird dort 6 Stunden lang durch Aether extrahiert. Der Aether wird verdampft, und der Rückstand mit 1 gr. Natriumhydroxyd und 2 c.c. Wasser und 10 c.c Alkohol verseift, verkohlt, verascht. Die Asche wird mit Wasser zu 50 c.c. aufgenommen und untersucht. Die gefundene Menge Jod beträgt 0.07 gr. Es sollten sein 0.107 gr. Jod.

Es fehlen 34.58 %.

Versuch 4.

60 gr. nicht mehr ganz frisches Hackfleisch werden nach dem Zusatz von 1.38 gr. 10 % Jodipins in möglichst dünner Lage auf eine Platte aufgetragen, in das absolute Vakuum gebracht und dort 24 Stunden lang trocknen gelassen.

Innerhalb dieser Zeit wird das Fleisch einmal umgewendet. Im Soxleth extrahiert Aether 6 Stunden lang. Der Aetherrückstand wird in einer Schale mit 1.5 gr. Natriumhydroxyd und 3 c.c. Wasser und 5 c.c. Alkohol verseift, verkohlt, verascht. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt und kräftig geschüttelt. Aus den 100 c.c. wurden an Jod gewonnen 0,11557 gr. Dem Fleisch war ursprünglich zugezetzt 0.138 gr. Jod. Es fehlen 16.6 %.

Das durch Aether ausgezogene Fleisch kam nochmals 4 Stunden lang in den Soxlethapparat. Der geringe Rückstand wurde genau wie vorher, verseift, verkohlt und verascht. Er enthielt kein Jod mehr.

Versuch 5.

100 gr. frisches Hackfleisch, die mit 5 gr. 10 % Jodipin gut vermengt sind, werden in dünner Lage auf eine Platte aufgetragen und 24 Stunden lang in das Vakuum gebracht. Nach 12 Stunden wird das Fleisch gewendet. Dann extrahiert der Aether 6 Stunden lang im Soxleth. Der Rückstand, nach dem Verdunsten des Aethers, wird mit 5 gr. Natriumhydroxyd in 10 c.c. Wasser und 50 c.c. Alkohol verseift. Nachdem verkohlt, verascht und pulverisiert ist, wird mit Wasser zu 200 c.c. Wasser aufgefüllt. Davon werden 25 c.c. wie üblich, auf Jod untersucht. Diese ergeben 0 0635 gr. Jod. In den 200 c.c. sind demnach 0.5 gr. Jod enthalten. Es ist mithin alles Jod, wie es in den dem Fleisch zugestzten 5 gr. 10 % Jodipin vorhanden war, in Freiheit getreten.

Die durch Aether ausgezogenen Fleischreste werden mit Wasser übergossen 24 Stunden lang stehen lassen. Das Wasser wird zur Hälfte eingedampft und abfiltriert. Das Filtrat, nach Ausscheidung des ausgefallenen Eiweisses, wird auf Jod untersucht. Es zeigen sich so minimale Spuren von Jod, dass sie nicht titriert werden können.

Versuch 6.

50 gr. Hackfleisch werden mit 2 gr. 25 % Jodipin gut vermischt, auf eine Platte dünn aufgetragen und 24 Stunden lang, wobei das Fleisch einmal umgedreht war, in das Vakuum gebracht. Dann wird das Fleisch im Soxleth 6 Stunden lang extrahiert. Der Rückstand des Aetherextraktes wird mit 5 gr. Natriumhydroxyd und 10 c.c. Wasser und 50 c.c. Alkohol verseift. Die fein gepulverte Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. Wasser aufgenommen und tüchtig geschüttelt. Von dieser Auffüllung werden 25 c.c. auf Jod untersucht. Sie enthalten 0.06223 gr. Jod. Weitere 25 c.c. ergeben 0.0635 gr. Jod.

In den 200 c.c. sind demnach 0.5 gr. Jod. enthalten, genau dieselbe Menge so wie sie dem Fleisch hinzugesetzt war.

Das durch Aether extrahierte Fleisch wurde wie bei dem vorhergehenden Versuche nochmals durch Wasser 24 Stunden lang ausgezogen, der Auszug zur Hälfte eingedampft, nach Ausscheidung der koagulierten Eiweissmassen filtriert und das etwa noch vorhandene Jod durch Destillation nach Zufügung van Salzsäure und Eisenchlorid bestimmt. Aber die Jodkalilösung blieb vollständig wasserhell, nicht einmal Spuren von Jod traten mehr über.

Aus diesen Versuchung ging als einzig brauchbare Methode die der Experimente V und VI hervor. Das stark zerkleinerte Fleisch wird in dünner Schichte in das absolute Vakuum gebracht und bleibt dort 24 Stunden lang stehen. Innerhalb dieser Zeit, etwa nach 12 Stunden, wird es einmal umgedreht. Im Soxleth wird alsdann das Fleisch durch Aether extrahiert. Der Aether wird verdunstet, der Rückstand verseift und verascht. Dann erhält man in der Tat alles Jodipin heraus, das ins Fleisch hinein gebracht war. Wenn in Versuch IV. ein Defizit von 16,6 °/₀ vorhanden war, so erklärt es sich daraus, dass das Fleisch nicht mehr ganz frisch war, und bereits Zersetzungen in ihm sich abspielten.

Bei den Tierversuchen wurde nun in folgender Weise verfahren.

Bei der Injektion wurden nur Spritzen mit weiten Kanülen verwendet. Denn das zähflüssige 25 °/₀ Jodipin lässt sich durch enge Nadelrohre nur mit grossem Kraftaufwande oder auch gar nicht durchpressen. Bedeutend erleichtert .wird die Injektion von Jodipin, wenn dasselbe vorher etwas angewärmt wird. Die Beweglichkeit der beiden Präparate wird dadurch wesentlich grösser. Das Aufsaugen des Flüssigkeit geschah direkt mit der Spritze mit Hinweglassung der Kanüle. Nachdem die Haare an der betreffenden Stelle abgeschoren waren, wurde die Nadel in die Muskulatur eingestochen und zwar in schräger Richtung. Um die Gefahr von Lungenembolieen zu vermeiden, wurde nach dem Einstich etwas gewartet, ob sich nicht eine Blutung als Zeichen von Gefässverletzung einstellte. Jetzt wird die gefüllte Spritze durch die eingeführte Nadel langsam entleert. Ebenso langsam und vorsichtig muss die Nadel wieder herausgezogen werden, damit aus der Injektionsöffnung nicht wieder Jodipin zurückfliesst. Ein Verschluss der Wunde war nie nothwendig. Durch leichte und sanfte Massage wurde das Jodipin in dem Gewebe etwas verteilt. Die geringe Luftquantität, die bei der Injektion eingeführt wurde, schadet nie. Veränderungen des injizierten Gewebes, örtliche Reizung, Infiltration, Abszessbildung wurden nicht beobachtet. Schmerzäusserungen gaben die Tiere nur selten von sich.

Dann wurde nach einer bestimmten Zeit das Tier getötet, die injizierten Teile herauspräpariert und mit der Scheere möglichst fein zerschnitten. Zum Schluss wurden sie analysiert, wie oben (Versuch V. und VI.) beschrieben.

Die einzelnen Versuchen gestalteten sich folgendermassen :

Versuch 7.

Einem Kaninchen, mittelgrosses Tier, werden 5 gr. 25 °/₀ Jodipin in die Hinterschenkelmuskulatur injiziert. 16 Stunden nach der Injektion wird das Tier durch



Halsschnitt getötet. Beim Ablösen der Haut von dem Schenkel ist Jodipin in ziemlicher Menge im Unterhautzellgewebe, auf der Muskulatur und zwischen den einzelnen Muskelgruppen sichtbar. Der betreffende Schenkel wird bis zur Beckensymphyse losgetrennt, und die einzelnen Muskelgruppen von den Knochen lospräpariert. Die Muskeln werden mit einer Scheere fein zerschnitten und mit der dem Schenkel zugehörigen Haut in einer Glasschale möglichst fein verteilt und in das absolute Vakuum gebracht. Nach 24 Stunden, während welcher Zeit die Muskulatur auch einmal umgedreht wurde, ist das Fleisch trocken genug, um im Soxleth ausgezogen werden zu können. Der Rückstand wird nach der beschriebenen Methode verseift, verkohlt, verascht. Die graue gepulverte Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt. In 25 c.c. dieser Auffüllung sind 0,22352 gr. Jod enthalten. In weiteren 25 c.c. sind 0,22098 gr. Jod enthalten. Die 100 c.c. ergeben demnach 0,88900 gr. Jod.

Dem Tiere waren 1,25 gr. Jod eingespritzt, es fehlen mithin 28,88 %. Die durch Aether extrahierte Muskulatur wird 24 Stunden lang durch Wasser ausgelaugt. Das Wasser wird bis zur Hälfte eingedampft, filtriert und auf Jod untersucht. Aus diesem Fleischwasser, 130 c.c., gehen noch 0,082 gr. Jod über. Es sind demnach 6,56 % Jod in alkalische, wasserlösliche Verbindungen übergegangen.

Von dem Körper sind mithin nach 16 Stunden von den injizierten 1,25 gr. Jod 22,32 % resorbiert worden.

Die durch Wasser ausgelaugten Fleischmassen werden nochmals mit stark alkalischem Wasser übergossen und 24 Stunden lang stehen gelassen. Das abgegossene Wasser wird eingedampft, filtriert und nochmals auf Jod untersucht. Es ist kein Jod mehr vorhanden.

Versuch 8.

Einem mittelstarken Kaninchen werden 5 gr. 25 % Jodipins in die Hinterschenkelmuskulatur eingespritzt. Die Tötung und Untersuchung des Tieres findet nach 48 Stunden statt. Jodipin im Unterhautzellgewebe, auf und zwischen den Muskelgruppen in ziemlicher Menge kenntlich. Nach dem Lospräparieren der einzelnen Muskeln werden diese in einer Kältemischung von Schnee und Ammonium nitricum zum Gefrieren gebracht. In diesem Zustand lassen sich die Muskeln in fast mikroskopisch feine Schnitte zerlegen, die dann in dünner Lage in einer Glasschale ausgebreitet, im Vakuum trockenen. Nach 36 Stunden kommen die Schnitte zur Extraktion in den Soxlethapparat. Verseifen, Verkohlen, Veraschen nach der üblichen Methode. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt. Davon enthalten 50 c.c. 0,46101 gr. Jod. In dem 100 c.c. sind demnach 0,922 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 26,24 %.

Aus dem wässerigen Auszuge werden 0,222 gr. Jod gefunden = 17,76 %.

Von dem Tiere wurden mithin in 48 Stunden 8,48 % resorbiert.

Versuch 9.

Einem Kaninchen, kleines Tier, werden 2 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. Die Gefriermethode ist in diesem Versuche wie auch in den folgenden nicht mehr zur Anwendung gekommen. Die Untersuchung auf Jod wird wie üblich vorgenommen, Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

25 c.c. dieser Auffullung weisen 0,14 gr. Jod auf. Aus weiteren 25 c.c. ist dieselbe



Menge Jod erhältlich. In den 100 c.c. sind demnach 0,5 gr. Jod vorhanden Dies Tier hat in 8 Tagen kein Jod resorbiert. Der wässerige Auszug der Muskulatur ging durch einen Unfall verloren.

Versuch 10.

Einem kleinen Kaninchen werden 5 gr. 10 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Das Tier wird nach 16 Stunden getötet. Das Jodipin hat einen verhältnismässig grossen Verbreitungsbezirk angenommen. Bis in das Unterhautzellgewebe des Rückens und des Bauches war Jodipin zu verfolgen. Soweit alle Gewebsteile vom Jodipin durchtränkt erschienen, wurden sie zur Untersuchung herangezogen. Auf den Knochen sogar war Jodipin kenntlich. Daher wurden auch diese, in kleine Teile zerquetscht, mit den anderen fein zerschnittenen Gewebsteilen in das Vakuum gebracht. Die Untersuchung geht den beschriebenen Gang Beim Verseifen des Aetherrückstandes bildete sich beim Zugiessen der konzentrierten Natronlauge unter starker Temperatursteigerung, die Schale war fast nicht anzufassen, eine braune, schäumende, zischende Masse, ein Vorkommnis, das ich sonst nie gesehen habe. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgenommen.

25 c.c. enthalten 0,09271 gr. Jod. In den 100 c.c. sind demnach 0,37084 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 26 %.

In dem wässerigen Auszuge sind 0.00508 gr. Jod = 1 %.

Das Tier hat in 16 Stunde 25 % Jod resorbiert.

Versuch 11.

Einem Kaninchen, mittelgrosses Tier werden 5 gr. 10 % Jodipin in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 48 Stunden.

Der Verbreitungsbezirk des Jodipins ist wie bei den vorigen Tieren ein sehr grosser. Soweit möglich, wird alles vom Jodipin durchtränkte Gewebe untersucht. Ein Teil des Jodipins, der beim Loslösen des Schenkels in die Bauchhöhle floss, ging für die Untersuchung verloren. Untersuchungsmethode wie oben. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

Aus 25 c.c. sind 0,11938 gr. Jod erhältlich. Demnach sind in den 100 c.c. 0,477 gr Jod.

Es fehlen mithin 4,6 %.

Bei der Untersuchung des wässerigen Auszuges, treten nur Spuren von Jod auf, die so minimal sind, dass sie nicht titriert werden können. Das Tier hat in 48 Stunden. 4,6 % Jod resorbiert.

Versuch 12.

Einem grossen Kaninchen werden 5 gr. 10 % Jodipins in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. Methode der Untersuchung wie vorher. Die Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. aufgenommen.

In 25 c.c. sind 0,04699 gr. Jod vorhanden. Aus weiteren 25 c.c. werden 0,04826 gr. Jod frei.

In den 100 c.c. sind, im Mittel berechnet, 0,37592 gr. Jod.

Es fehlen 23,82 %.

Aus dem wässerigen Auszuge wurde 1 % Jod frei. Das Tier hat in 8 Tagen 22,82 % Jod resorbiert.

Versuch 13.

Einem Kaninchen, grosses Tier, werden 2 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. In den letzten Tagen litt das Tier an heftigem Durchfall. Die Muskulatur erscheint blass und trocken. Untersuchungsmethode wie vorher. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

25 c.c. ergeben 0,1016 gr. Jod.

Weitere 25 c.c. enthalten 0,100 gr. Jod.

In den 100 c.c. sind demnach 0,40 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 2 %.

In dem wässerigen Auszuge wird 1 % Jod gefunden.

Das Tier hat trotz heftigen Durchfalles nur 1 % in 8 Tagen resorbiert.

Versuch 14.

Kaninchen, grosses und starkes Tier, erhält 2 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Die Muskulatur ist fest, straff, mehr rot gefärbt, als bei den anderen Tieren. Während die anderen Kaninchen in einem Käfig untergebracht waren, erhielt dieses Tier mehr Freiheit und Bewegung Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. Jodipin ist fast gar nicht mehr sichtbar, nur zwischen den Muskulgruppen tritt es in geringer Menge zu Tage.

Die Muskulatur und Haut werden, wie üblich, zur Jodbestimmung durch Destillation vorbereitet. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

25 c.c. weisen 0,02159 gr. Jod auf.

In weiteren 25 c.c. sind 0,02032 gr. Jod.

In den 100 c.c. sind demnach 0,08382 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 83,24 %.

In dem wässerigen Auszuge wurden nur Spuren von Jod gefunden, die so gering waren, dass sie unberücksichtigt bleiben konnten.

Versuch 15.

Um zu erfahren, in welchen Verhältnis die Resorption des Jodkaliums zu der des Jodipins stehe, wurden einem mittelstarken Kaninchen, 5,6 c.c. Jodkaliumlösung in den Hinterschenkel injiziert. Diese Menge entsprach 1,25 gr. Jod, welches Quantum in 5 gr. 25 % Jodipin enthalten ist. Der Jodgehalt der Lösung war in der beschriebenen Weise aus einem genau abgemessenen Quantum durch Destillation des Jodes nach Zufügen von Salsäure und Eisenchlorid bestimmt worden.

Die Tötung und Untersuchung wurde nach 48 Stunden vorgenommen. Die Muskeln werden lospräpariert und mit dem vierfachen Quantum Wasser, etwa 300 c.c., übergossen. Es wird zur Hälfte eingekocht und filtriert.

Das Fleisch wird nochmals mit demselben Quantum Wasser übergossen, wiederum bis zur Hälfte eingekocht und filtriert.

Beide Abkochungen werden auf Jod untersucht. Weder in der ersten, noch in der zweiten Abkochung wird Jod gefunden.

Die 150 c.c. der ersten Abkochung werden bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einem Porzellantiegel bis zur grauen Masse verascht.

Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

In diesen 100 c.c. ist kein Jod zu finden.

Innerhalb 48 Stunden ist die wässerige Jodkaliumlösung mit 1,25 gr. Jod vollständig resorbiert worden.

Versuch 16.

Einem mittelstarken, gut genährten Hunde werden 5 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Nach 48 Stunden wird der Hund, nachdem er vorher chloroformiert war durch Halsschnitt getötet. Das Tier, das vor der Injektion munter und rauflustig war, war nach der Injektion still und ging nicht mehr aus seinem Käfig heraus. In dem Unterhautzellgewebe und zwischen den Muskelgruppen wird Jodipin in reichlicher Menge angetroffen. Wegen der Menge, der zu untersuchenden Muskulatur und des Fettes wird die Untersuchung in zwei Partieen vorgenommen. Untersuchung wie üblich. In der ersten Partie werden an Jod gefunden 0,24 gr.

Die zweite Partie enthielt 0,97536 gr. Jod.

In dem gesammten untersuchten Gewebe sind demnach 1,215 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 2,8 %.

Der wässerige Auszug der Muskulatur der ersten Partie ergab kein Jod mehr, in dem Auszug der Muskulatur der zweiten Partie wurde 1 % Jod gefunden.

Der Hund hat in 48 Stunden 1,8 % Jod resorbiert.

Versuch 17.

Einem kleinen Hunde werden 5 gr. 10 % Jodipin in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 4 Tagen. Der Hund war ein sehr munteres Tierchen, das auch nach der Injektion seine Munterkeit beibehielt. Das Tier hatte sehr viel Bewegung und Freiheit. Der Gang der Untersuchung wie vorgeschrieben. Die Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. aufgenomen.

25 c.c. ergeben 0,01905 gr. Jod.

In den 200 c.c. sind mithin 0,15240 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 69,52 %.

Der wässerige Auszug enthielt nur geringe Spuren von Jod. Der Hund hat mithin in 4 Tagen 69,52 % Jod resorbiert.

Eine Zusammenstellung der Resultate über die Resorptionsverhältnisse des injizierten Jodipins ergiebt:

Tierart	Nach welcher Zeit wurde die Untersuchung vorgenommen	Menge des injiziert. Jodes (und Jodipins)	Menge des wiedergefundenen Jodes in Jodipin in gr.	Menge des Jodes als Jodalkali	Joddefizit = resorbiert. Jodmenge in %	Bemerkungen
VII. Kaninchen	16 Std.	1,25 gr. (5 gr.—25 %)	0,88900	6,56 % 0,082 gr.	22,32	
VIII. Kaninchen	48 Std.	1,25 gr. (5 gr.—25 %)	0,922	17,76 % 0,222 gr.	8,48	
IX. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (2 gr.—25 %)	0,5	0,0 %	0,0	Schwächliches Tier, keine Bewegungen.
X. Kaninchen	16 Std.	0,5 gr. (5 gr.—10 %)	0,37084	1 % 0,00508 gr.	25	Verbreitungsbezirk des Jodipins sehr gross.
XI. Kaninchen	48 Std.	0,5 gr. (5 gr.—10 %)	0,477	Spuren	4,6	Verbreitungsbezirk des des Jodipins sehr gross.
XII. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (5 gr.—10 %)	0,37592	1 % 0,00508 gr.	23,82	
XIII. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (2 gr.—25 %)	0,40	1 % 0,00508 gr.	1	Abgemagertes, krankes Tier.
XIV Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (2 gr.—25 %)	0,08382	Spuren	83,24	Kräftiges Tier. Viel Bewegung.
XVI. Hund	48 Std.	1,25 gr. (5 gr.—25 %)	1,215	1 % 0,00508 gr.	1,8	Keine Bewegung.
XVII. Hund	4 Tage	0,5 gr. (5 gr.—10 %)	0,15240	Spuren	69,52	Lebhaftes Tier. Viel Bewegung.
An Stelle von Jodipin wurde *Jodkalium* injiziert.						
XV. Kaninchen	48 Std.	1,25 gr. 5,6 c.c.-Lös.	0,0 gr.	0,0 gr.	100	Vollständige Resorption.

Zunächst mag darauf hingewiesen werden, dass auch bei diesen Versuchen drei Mal alles eingespritzte Jod als Jodipin an Ort und Stelle wiedergefunden wurde. (Versuch N° IX-XIII-XVI.) Demnach arbeitet diese Methode auch für die Verhältnisse im Tierkörper zuverlässig.

Findet Resorption statt, so zeigt die Tabelle, dass sie ausserordentlich langsam vor sich geht. Während die wässerige Jodkaliumlösung von gleichem Jodgehalt nach 48 Stunden verschwunden war, stellte sich bei Jodipin das Resultat so, dass noch nach 8 Tagen nach der Injektion eine mehr oder minder grosse Menge von Jodipin an Ort und Stelle nachzuweisen war, in einem Falle sogar alles Jodipin. (Versuch IX)

Nach 16—48 Stunden waren höchstens 25 % resorbiert.

Weiterhin fällt eine ausserordentliche Unregelmässigkeit in der

Resorption auf. Das eine Mal wurde 83,24 % resorbiert, das andere Mal in derselben Zeit nur 1 %. Der Grund dieser Unregelmässigkeit ist offenbar die Verschiedenheit der Muskelaktion bei den verschiedenen Tieren. Bei lebhaften Tieren (Versuch X-XIV-XVII) wird das Jodipin vom Orte der Einspritzung weggedrückt und dadurch ein grosser Verbreitungsbezirk herbeigeführt. (Siehe Untersuchungsprotokoll.)

Ferner ergiebt sich, dass in den meisten Fällen Jodalkali an Ort und Stelle vorhanden war; (wie schon KLINGMÜLLER angegeben hat.) Demnach zersetzt sich das Jodipin in Berührung mit den Körpergeweben, und ein Teil geht als Jodalkali in den Körper über. Der Körper wird unter diesen Umständen unter einen schwachen, aber konstanten Jodstrom gesetzt; allerdings kann dieser Effekt fehlen, wenn das Jodipin an Ort und Stelle unzersetzt liegen bleibt.

Im Ganzen ergiebt sich, dass das Jodipin dadurch, dass es bei Einspritzungen an Ort und Stelle so stark und lange haftet, ein Mittel ist, um bestimmte Bezirke des Körpers unter dauernde Jodwirkung zu setzen.

Trotz des langen Verweilens von Jodipin am Orte der Injektion waren keinerlei Veränderungen oder Zerstörungen der Gewebe nachzuweisen.

Giftige Wirkung äusserte das Jodipin in keinem Fall. Die Tiere zeigten keine Störung im Allgemeinbefinden, der Appetit blieb immer gut.

Als Resultat ergiebt sich :

Das Jodipin haftet stark am Ort der Einspritzung und durchdringt dabei die umgebenden Gewebe. Es verfällt dort einer langsamen Zersetzung und Resorption; und es erscheint darnach wohl geeignet, bei Einspritzungen an Ort u. Stelle langdauernde Lokalwirkung hervorzurufen.

Zum Schlusse gestatte ich mir Hern Prof. GEPPERT für die Stellung des Themas und für die Unterstützung bei der Bearbeitung desselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. E. SCHMIDT : Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, I. Teil.
2. Dr. H. WINTERNITZ : *Ueber die physiologischen Grundlagen der Jodipintherapie.*
3. Dr. V. KLINGMÜLLER : *Ueber Jodipin.*
4. Dr. E. FEIBES : *Betrachtungen über das Jodipin.*
5. Dr. KINDLER : *Jodipin und seine therapeutischen Verwendbarkeit.*
6. Dr. I. SELLEI : *Beiträge zur Frage der Wirkung der Jodalkalien und des Jodipins bei Syphilis.*
7. Dr. GROUVEN : *Das Jodipin in der Syphilistherapie.*
8. H. SESSOUS : *Ueber die therapeutische Verwendung des Jodipins.* Inaug.-Dissert
9. Dr. R. FISCHEL : *Klinische Betrachtungen über den Heilwert des Jodipins.*

Institut de thérapeutique. Université de Bruxelles.

Contribution à l'étude de la digestion des albumoses dans l'estomac et dans l'intestin grêle

PAR

EDGAR ZUNZ.

I. Introduction.

Nolf et Honoré(1) ont récemment constaté que si l'on isole sur le chien vivant l'intestin grêle in situ entre 2 ligatures et qu'on y introduit une solution à 10 % de peptone de Witte, on ne trouve plus au bout d'une heure dans cet intestin que le 1/3 ou le 1/4 du volume de liquide introduit, tandis que 42,66 à 62,17 % (50,71 % en moyenne) de l'azote administré ont été absorbés. Si l'on fait la même expérience en introduisant dans l'intestin grêle lié à ses deux extrémités un liquide d'autodigestion pancréatique ne donnant plus la réaction du biuret, on observe une notable augmentation du volume de liquide contenu dans l'intestin, tandis que 30,63 à 39,20 % (34,05 % en moyenne) de l'azote administré ont été seulement absorbés. De ces intéressantes expériences, les auteurs concluent qu'à égalité de teneur azotée, les solutions de propeptone sont absorbées plus rapidement dans une anse intestinale isolée que les liquides d'autodigestion pancréatique. Ils y voient, en outre, la preuve de l'absorption directe de la propeptone par la paroi de l'intestin.

Il y a 3 ans(2), j'ai fait quelques recherches dans le but de comparer

(1) P. Nolf et Ch. Honoré : *Influence des conditions de l'absorption intestinale de l'azote alimentaire sur l'élimination azotée urinaire.* Arch. intern. de Physiol., 1905, II, 85-115.

(2) E. Zunz : *Ueber die Verdauung und Resorption der Eiweisskörper im Magen und im Anfangsteil des Dünndarmes.* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, III, 339-364.

chez le même chien, dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, la résorption d'un mélange de produits de la digestion pepsique in vitro de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. J'ai observé dans ces conditions dans l'intestin grêle une notable diminution du volume de liquide ainsi qu'une forte résorption d'azote. Ces résultats se rapprochent beaucoup de ceux obtenus par NOLF et HONORÉ avec la peptone de WITTE, qui est un mélange des produits de la digestion pepsique de la fibrine.

Je n'ai malheureusement pas déterminé dans ces expériences la teneur en albumoses des solutions des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. NOLF et HONORÉ n'indiquent pas non plus la teneur en albumoses de la peptone de WITTE qu'ils ont utilisée. En outre, ces auteurs ne se sont pas occupés de la résorption de la peptone de WITTE dans l'estomac.

Aussi m'a t'il paru utile de reprendre cette question. Dans une première série d'expériences, j'ai déterminé le volume de liquide, la teneur en azote et la teneur en albumoses du contenu stomacal et du contenu intestinal une heure après l'introduction d'une solution aqueuse de peptone de WITTE à teneurs azotée et propeptonique connues dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ du même chien. Dans une deuxième série d'expériences, je me suis servi de l'albumose B^{III} de PICK isolée et purifiée d'après les indications de cet auteur (1).

II. Technique.

La technique a été la même que dans les recherches faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée Toutefois, afin de débarrasser entièrement l'intestin grêle de son contenu, j'ai introduit, de même que NOLF et HONORÉ, la veille de l'expérience dans l'estomac par une sonde œsophagienne 5 gr. de sel de Carlsbad dissous dans 200 gr. d'eau.

Le chien étant depuis 24 heures à jeun, on procède à une narcose légère au moyen d'un mélange à parties égales d'alcool, d'éther et de chloroforme.

On lie le cardia et l'intestin grêle près du cœcum, on pratique une boutonnière au duodénum, puis on introduit successivement dans l'estomac et dans l'intestin grêle, 180 à 300 centimètres cubes de la solution employée, dont on a déterminé au préalable la teneur en azote par le procédé de

(1) E. P. PICK : *Zur Kenntnis der peptischen Spaltungsprodukte des Fibrins. II Teil : Die sogenannten Deuteroalbumosen*. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, II, 481-513.

Kjeldahl. Pour introduire cette solution, on se sert d'une sonde en caoutchouc munie d'un entonnoir à son extrémité externe et traversant près de son extrémité interne un bouchon en caoutchouc qu'on peut fixer aisément soit contre le pylore, la sonde pénétrant dans ce cas dans l'estomac, soit dans le duodénum un peu en dessous de la boutonnière pratiquée dans la paroi duodénale, la sonde étant alors introduite dans l'intestin grêle. On lie ensuite le pylore et l'extrémité duodénale de l'intestin en même temps qu'on retire la sonde, de manière à isoler ainsi séparément l'estomac et l'intestin grêle in situ. On referme la paroi abdominale et on cesse la narcose. Ces diverses manipulations s'effectuent rapidement sans perte aucune du liquide introduit dans les cavités stomacale et intestinale.

On recueille le contenu stomacal et le contenu intestinal au bout de 1, 1 1/2 ou 2 heures et on les mesure exactement. On lave l'estomac et l'intestin avec de l'eau distillée. On ajoute les eaux de lavage au contenu stomacal et au contenu intestinal. On acidifie légèrement ce dernier. On chauffe, puis on filtre ces liquides afin de les débarrasser de la très faible quantité de substances albuminoïdes coagulables provenant des sécrétions gastrique ou intestinale qu'ils renferment. Dans les filtrats, on détermine par la méthode de Kjeldahl la teneur en azote dissous. L'azote résorbé par la muqueuse stomacale ou par la muqueuse intestinale s'obtient en soustrayant la quantité d'azote retrouvée dans le contenu stomacal ou intestinal de celle qu'on y avait introduite.

III. Résultats.

Pour faciliter la comparaison entre les résultats obtenus dans les expériences faites avec la peptone de Witte (chiens A et B) ou l'albumose B^{III} de Pick (chiens C, D et E) et dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée (chien LL) ou de l'ovalbumine cristallisée (chiens MM et NN), j'ai réuni dans le tableau I les données relatives au volume de liquide et à la teneur en azote du contenu stomacal et du contenu intestinal dans ces diverses séries d'expériences. L'azote absorbé a été calculé en $^0/_0$ de l'azote introduit. La différence entre le volume de liquide introduit et celui retrouvé a été déterminée en $^0/_0$ du volume de liquide introduit.

Quant aux variations de la teneur en azote propeptonique du contenu stomacal et du contenu intestinal après administration de peptone de Witte ou d'albumose B^{III}, elles sont relatées dans les tableaux II et III.

TABLEAU I.

SUBSTANCE INTRODUITE dans l'estomac et dans l'intestin grêle	POIDS du chien en gr.	CHIEN en expérience	Temps au bout duquel on interrompt la digestion en heures	ORGANE EXAMINÉ	LIQUIDE INTRODUIT			LIQUIDE RETROUVÉ			QUANTITÉ D'AZOTE ABSORBÉE			DIFFÉRENCE entre le volume de liquide introduit et celui retrouvé	
					Volume en c.c.	Quantité d'azote		Volume en c.c.	Quantité d'azote		Totale		par kgr.-heure	en c.c.	en o/o du volume de liquide introduit
						contenue dans 10 c.c. en gr.	totale en gr.		contenue dans 10 c.c. en gr.	totale en gr.	en gr.	en o/o de l'azote introduit			
Séroalbumine cristallisée ayant subi pendant 12 jours la digestion pepsique	12100	LL	1	estomac	300	0,03475	1,04250	370	0,02744	1,01528	0,02722	2,61	0,00225	+ 70	+ 23,33
				intestin	300	0,03475	1,04250	140	0,01778	0,24892	0,79358	76,12	0,06559	— 160	— 53,33
Ovalbumine cristallisée ayant subi pendant 9 jours la digestion pepsique	11300	MM	1 1/2	estomac	200	0,02152	0,43040	275	0,00800	0,22000	0,21040	48,88	0,01862	+ 75	+ 37,50
				intestin	200	0,02152	0,43040	40	0,00642	0,02568	0,40472	94,03	0,03581	— 160	— 80,00
	11200	NN	2	estomac	200	0,02152	0,43040	220	0,00975	0,21450	0,21590	50,16	0,00964	+ 20	+ 10,00
				intestin	200	0,02152	0,43040	25	0,00646	0,01614	0,41426	96,25	0,01849	— 175	— 87,50
Peptone de WITTE	5550	A	1	estomac	200	0,14110	2,82200	210	0,11808	2,36160	0,46040	16,31	0,08295	+ 10	+ 5,00
				intestin	200	0,14110	2,82200	65	0,20393	1,32554	1,49646	53,03	0,26962	— 135	— 67,50
	6300	B	1	estomac	200	0,14110	2,82200	235	0,11421	2,68393	0,13807	4,89	0,02192	+ 35	+ 17,50
				intestin	200	0,14110	2,82200	50	0,31169	1,55845	1,26355	44,77	0,20056	— 150	— 75,00
Albumose BIII	4400	C	1	estomac	180	0,14437	2,59866	230	0,09612	2,21076	0,38790	14,93	0,08816	+ 50	+ 27,77
				intestin	180	0,14437	2,59866	150	0,07134	1,07010	1,52856	58,82	0,34740	— 30	— 16,66
	4400	D	1	estomac	200	0,14437	2,88740	260	0,08845	2,39970	0,48770	16,89	0,10377	+ 60	+ 30,00
				intestin	200	0,14437	2,88740	280	0,06732	1,88496	1,00244	34,72	0,21328	+ 80	+ 40,00
	5750	E	1	estomac	200	0,15514	3,10280	250	0,10502	2,62550	0,47730	15,38	0,08301	+ 50	+ 25,00
				intestin	200	0,15514	3,10280	310	0,05644	1,74964	1,35316	43,61	0,23533	+ 110	+ 55,00

De l'examen du tableau I, il ressort tout d'abord que les résultats que j'ai obtenus avec la peptone de WITTE introduite dans l'intestin grêle isolé in situ, viennent entièrement confirmer ceux de NOLF et HONORÉ.

Si nous comparons les expériences faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée avec celles faites avec la peptone de WITTE, nous voyons que la résorption azotée dans l'intestin grêle a été plus forte dans les premières que dans les dernières, bien que la teneur en albumoses des solutions administrées aux chiens LL, MM et NN fût certes moindre que celle de la peptone de WITTE, qui correspond à 58,64 °/₀ de l'azote total dans les expériences faites avec les chiens A et B.

En se basant sur ce qu'on constate au cours de la digestion pepsique in vitro de ces substances albuminoïdes cristallisées(1) ainsi que sur les analyses de la peptone de WITTE(2), on peut évaluer approximativement la teneur en albumoses de la solution des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée d'une durée de 12 jours à 10 ou 20 °/₀ de l'azote total, celle de la solution des produits de la digestion pepsique de l'ovalbumine cristallisée d'une durée de 9 jours à 20 à 30 °/₀ de l'azote total et celle de la peptone de WITTE à 50 ou 70 °/₀ de l'azote total.

Il ne semble donc pas qu'on puisse attribuer les différences observées entre la résorption intestinale des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée chez les chiens LL, MM et NN et celle de la peptone de WITTE tant chez les chiens A et B que chez ceux employés par NOLF et HONORÉ à la teneur en albumoses des solutions introduites dans l'intestin grêle isolé in situ. Ces expériences ne sont, d'ailleurs, pas strictement comparables, car la teneur en azote des liquides administrés aux chiens LL, MM et NN était 4 et 7 fois moindre environ que celle des solutions de peptone de WITTE. La durée du séjour dans l'organisme du liquide examiné a été, en outre, de 1 1/2 et de 2 heures respectivement chez MM et NN, alors qu'elle n'était que d'une heure dans toutes les autres expériences. Ces facteurs expliquent sans doute la forte résorption d'azote tant dans l'intestin grêle que dans l'estomac chez MM et NN et dans l'intestin grêle chez LL.

L'absorption moyenne de l'azote dans l'intestin grêle a été notablement

(1) E. ZUNZ, *Weitere Untersuchungen über den Verlauf der peptischen Eiweissspaltung.* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, II, 435-480.

(2) E. ZUNZ, *Ueber den quantitativen Verlauf der peptischen Eiweissspaltung.* Zeitschr. f. physiol. Chem., 1899, XXVIII, 132-173.



plus faible chez le chien NN sacrifié au bout de 2 heures que chez MM dont le contenu intestinal a été recueilli au bout d'une heure et demie. Ceci paraît venir à l'appui de l'opinion de NOLF et HONORÉ qui croient que l'absorption azotée va en diminuant dans l'intestin grêle du début à la fin d'une même digestion.

La résorption de l'eau dans l'intestin grêle, tout en étant fort considérable chez les chiens MM et NN chez qui elle semble être quelque peu en rapport avec la durée du processus digestif, a cependant toujours été moindre après administration des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée que la résorption de l'azote dans la même expérience. Par contre, lorsqu'on introduit de la peptone de WITTE dans l'intestin grêle, la résorption d'eau a toujours été plus forte (67,50 à 75,00 % du volume de liquide introduit dans mes expériences, 68,25 à 72,50 % dans celles de NOLF et HONORÉ, soit en moyenne 71,15 %) que celle de l'azote (44,77 à 53,03 % de l'azote administré dans mes expériences, 42,66 à 62,17 % dans celles de NOLF et HONORÉ, soit en moyenne 50,01 %). Il n'existe pas de parallélisme entre la résorption de l'azote et celle de l'eau après introduction de peptone de WITTE dans l'intestin grêle.

La teneur en azote de la solution retrouvée dans l'intestin est plus considérable que celle du liquide administré dans les expériences faites avec la peptone de WITTE, moins forte au contraire dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Elle est à peu près la même chez les chiens MM et NN, malgré la plus longue durée du processus digestif chez ce dernier. Ceci tend à faire admettre que la teneur en azote de la solution des produits de la digestion pepsique de l'ovalbumine cristallisée introduite dans l'intestin grêle isolé in situ a diminué notablement au début de la digestion, mais n'a plus guère varié ensuite.

Dans l'estomac, on constate une très faible résorption azotée chez le chien LL qui a reçu les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée, tandis que la moitié de l'azote introduit a été résorbé après l'administration des produits de la digestion pepsique de l'ovalbumine cristallisée. L'absorption moyenne de l'azote dans l'estomac a été beaucoup plus faible chez NN que chez MM, ainsi que nous l'avons aussi observé dans l'intestin grêle. L'absorption de l'azote paraît donc diminuer dans l'estomac au cours d'une même digestion. Des deux chiens auxquels on a donné de la peptone de WITTE, A a résorbé 1/6 environ de l'azote introduit dans l'estomac et B 1/20 seulement. On ne peut établir de relations

entre la plus ou moins grande résorption de l'azote dans l'estomac et la teneur en albumoses ou en azote du liquide introduit ou la durée du processus digestif.

Le volume de liquide retrouvé dans l'estomac a toujours été plus considérable que celui introduit. Si l'on tient compte de la durée du processus digestif, cette augmentation paraît moindre à la suite de l'administration de peptone de WITTE qu'à la suite de l'introduction des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée.

La teneur en azote du contenu stomacal a été moins considérable que celle du liquide administré tant dans les expériences faites avec la peptone de WITTE que dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Elle est un peu plus forte chez NN que chez MM, et ne paraît donc pas diminuer dans l'estomac isolé in situ du début à la fin d'une même digestion, mais bien plutôt rester constante à partir d'un moment donné du processus digestif.

Le coefficient d'absorption azotée, c'est-à-dire la quantité d'azote absorbée par kilogramme-heure, est, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle, plus élevé dans les expériences faites avec la peptone de WITTE que dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Chez le même chien, ce coefficient est toujours plus fort dans l'intestin que dans l'estomac.

Avant de passer à l'examen des résultats obtenus dans les expériences faites avec l'albumose B^{III} rapportés dans le tableau I, il convient de s'occuper des variations de la teneur en azote propeptonique du contenu stomacal et du contenu intestinal après administration de peptone de WITTE indiquées dans le tableau II ci-dessous.

TABLEAU II.

Chien en expérience	Organe examiné	QUANTITÉ D'AZOTE SOUS FORME D'ALBUMOSES					Différence entre la quantité totale d'azote absorbée et la quantité d'azote propeptonique disparue en gr.
		introduite en grammes	introduite en °/₀ de l'azote total introduit	retrouvée en gr.	retrouvée en °/₀ de l'azote total retrouvé	disparue (absorbée ou transformée) en gr.	
A	estomac	1.65482	58.64	1.24834	52.86	0.40648	— 0.05392
	intestin	1.65482	58.64	0.43358	32.71	1.22124	— 0.27522
B	estomac	1.65482	58.64	1.17395	43.74	0.48087	+ 0.34280
	intestin	1.65482	58.64	0.21896	14.05	1.43586	+ 0.17231

Le tableau II montre qu'une heure après l'administration de la peptone de WITTE, la quantité d'azote sous forme d'albumoses et la teneur en azote propeptonique ont subi une notable diminution dans l'estomac et dans l'intestin grêle. Cette diminution est plus considérable chez le chien B que chez A tant dans le contenu stomacal que dans le contenu intestinal, bien que la quantité totale d'azote absorbée par la muqueuse stomacale de B soit plus faible que celle résorbée par la paroi gastrique de A.

Si l'on compare les quantités d'azote propeptonique introduites et retrouvées dans l'estomac et dans l'intestin de A et de B relatées au tableau II aux quantités totales d'azote absorbées données dans le tableau I, on voit, ainsi que l'indique la dernière colonne du tableau II, que, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle de B, plus d'azote propeptonique a disparu que la quantité totale d'azote résorbée, tandis que, chez A, la quantité totale d'azote absorbée est plus considérable dans l'intestin grêle et un peu plus élevée dans l'estomac que la quantité d'azote propeptonique qui a disparu.

Ces résultats quelque peu divergents se comprennent fort bien si l'on tient compte de ce qu'il s'est certes produit, sous l'influence des sucs digestifs, une transformation partielle des albumoses en produits protéolytiques plus avancés. Cette transformation paraît avoir été plus considérable dans l'intestin grêle que dans l'estomac, malgré l'absence de suc pancréatique dans l'anse intestinale isolée in situ. Il est, d'ailleurs, établi (1) que l'érepsine et les autres ferments protéolytiques de l'intestin grêle peuvent remplacer plus ou moins complètement dans la première portion de l'intestin grêle l'action de la trypsine quand celle-ci ne peut s'y exercer, comme, par exemple, après la ligature des canaux excréteurs du pancréas chez le chien.

J'ai été amené dans des recherches antérieures (2) à admettre que les albumoses considérées dans leur ensemble sont résorbées moins rapidement par l'estomac que les autres produits de la protéolyse ou tout au moins

(1) E. ZUNZ et L. MAYER : *Recherches sur la digestion de la viande chez le chien après ligature des canaux pancréatiques*. Mém. couronn. et autres mém. publ. par l'Acad. royale de médec. de Belgique, t. XVIII, fasc. 7, 1904. — Au cours de recherches qui seront prochainement publiées, nous avons constaté la persistance de l'érepsine, de l'entérokinase et de la sécrétine dans l'intestin grêle de chiens dont les canaux pancréatiques avaient été liés 12 à 444 jours avant leur sacrifice. — L. WEEKERS : *Contribution à l'étude de l'érepsine*. Arch. intern. de Physiol., 1904, II, 49-53, a également pu déceler l'érepsine dans l'intestin grêle apres la ligature des conduits pancréatiques chez le chien.

(2) Loc. cit. HOFMEISTER's Beitr., III, 339.



qu'une partie de ceux-ci. Les constatations faites chez les chiens A et B ne me paraissent aucunement venir à l'encontre de cette manière de voir. Remarquons, en effet, que la quantité d'azote propeptonique qui a disparu, est à peu près la même chez les deux animaux, alors que la quantité d'azote résorbée dans l'estomac est notablement moindre chez B que chez A. En outre, les 3/4 au moins de l'azote propeptonique non retrouvé dans l'estomac de B n'ont pas été résorbés, mais transformés en produits protéolytiques plus avancés. Tel est sans doute aussi le cas chez A. Si l'on se base sur les transformations subies par la protalbumose et par l'hétéroalbumose dans l'estomac (1), on en arrive de même à considérer comme très probable que la résorption directe des albumoses dans l'estomac isolé in situ n'est guère considérable et que la plus grande partie de l'azote propeptonique non retrouvé a été transformé en produits d'une protéolyse plus avancée.

Quoi qu'il en soit, la peptone de WITTE renfermant le 1/4 à la 1/2 de l'azote total sous forme d'autres substances que les albumoses et celles-ci se transformant dans l'intestin grêle en produits protéolytiques plus avancés, des expériences faites avec de la peptone de WITTE ne me paraissent pas permettre de reconnaître si les albumoses sont résorbées dans l'estomac et dans l'intestin grêle plus rapidement que les produits d'une protéolyse plus avancée ou si tel n'est pas le cas. On ne peut pas, en effet, déterminer combien d'azote propeptonique a disparu par résorption directe et combien a été transformé en produits protéolytiques plus avancés.

J'ai pensé qu'il y aurait moyen de se rapprocher de la solution de la question de la rapidité d'absorption des albumoses dans l'organisme en donnant à des chiens des albumoses isolées et en comparant les résultats ainsi constatés à ceux obtenus dans les expériences faites avec la peptone de WITTE et avec une solution des produits de l'autodigestion du pancréas.

Ne disposant malheureusement pas d'une quantité suffisante d'une albumose primaire pure (protalbumose, hétéroalbumose, synalbumose), je me suis servi à cet effet de l'albumose B^{III} de PICK. Cet auteur a établi que la composition de ce produit varie selon la peptone de WITTE dont on l'a isolé. Ceci tient, en partie tout au moins, à la présence dans certains cas de peptomélanine entraînée avec l'albumose B^{III} lors de sa précipitation

(1) E. ZUNZ : *Recherches sur la digestion pepsique et gastrique des albumoses primaires*. Ann. de la Soc. roy. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles, t. XIII, fasc. 3, 1904.



par le sulfate d'ammoniaque. Il se peut aussi qu'on soit en présence d'un mélange de plusieurs albumoses secondaires à propriétés réactionnelles identiques, mais à composition chimique quelque peu différente. La substance que j'ai employée dans les trois expériences relatées dans le tableau I, donnait, ainsi que PICK l'indique, les réactions du biuret, de Millon et xanthoprotéique, tandis que la réaction de Molisch était négative et qu'on ne pouvait déceler de soufre labile. Cette albumose B^{III} contenait 14,67 % d'azote, alors que la teneur en azote des produits analysés par PICK a été respectivement de 14,25 et de 15,36 %.

Dans les trois expériences faites avec l'albumose B^{III}, le volume du contenu stomacal a augmenté du 1/4 au moins (25 à 30 % du volume de liquide introduit, soit en moyenne 27,59 %) et le 1/6 environ de l'azote introduit dans l'estomac a été résorbé (14,93 à 16,89 %, soit en moyenne 15,73 %).

Dans l'intestin grêle, le volume de liquide a diminué du 1/6 chez le chien C et a subi par contre une augmentation notable chez D et E. 34,72 à 58,82 (45,38 en moyenne) % de l'azote introduit ont été résorbés.

Il n'y a pas de rapport bien net entre les quantités d'azote résorbées dans l'estomac et dans l'intestin ni entre la résorption azotée dans l'intestin et le volume de liquide retrouvé dans l'anse intestinale isolée in situ.

Le coefficient d'absorption azotée est plus élevé dans l'intestin que dans l'estomac.

La teneur en azote du contenu stomacal et surtout celle du contenu intestinal sont notablement moindres que celle du liquide administré. Dans l'estomac, elle correspond aux 2/5 ou même aux 3/4 environ de la teneur en azote de la solution d'albumose B^{III} dont on est parti, tandis qu'elle n'atteint jamais dans l'intestin grêle la moitié de la teneur en azote du liquide initial. La teneur en azote du contenu intestinal est d'autant moins élevée que le volume de liquide retrouvé est plus considérable.

On trouvera dans le tableau III les moyennes relatives 1° aux volumes de liquide retrouvés dans l'estomac et dans l'intestin grêle une heure après l'introduction d'albumose B^{III}, de peptone de WITTE ou des produits d'autodigestion pancréatique dans ces organes isolés in situ ; 2° aux quantités totales d'azote absorbées et aux coefficients d'absorption azotée dans l'estomac et dans l'intestin grêle; 3° à la teneur en azote du contenu intestinal. Ces moyennes ont été calculées en se basant sur les résultats indiqués dans le tableau I et sur ceux publiés par NOLF et HONORÉ.

TABLEAU III.

SUBSTANCE EMPLOYÉE	ESTOMAC				INTESTIN GRÊLE			
	Volume de liquide retrouvé, en °/. du volume de liquide introduit	Proportion d'azote absorbée, en °/. de l'azote introduit	Coefficient d'absorption azotée (quantité d'azote absorbée par kgr.-heure), en gr.	Teneur en azote du liquide retrouvé (quantité d'azote contenue dans 10 c.c.), en °/. de la teneur en azote de la solution introduite	Volume de liquide retrouvé, en °/. du volume de liquide introduit	Proportion d'azote absorbée, en °/. de l'azote introduit	Coefficient d'absorption azotée (quantité d'azote absorbée par kgr.-heure), en gr.	Teneur en azote du liquide retrouvé (quantité d'azote contenue dans 10 c.c.), en °/. de la teneur en azote de la solution introduite
Albumose B^{III} . . .	127.59	15.73	0.09165	65.18	126.11	45.38	0.26534	44.16
Peptone de WITTE . .	111.25	10.60	0.05243	82.31	28.85	50.01	0.20616	175.07
Produits d'autodigestion pancréatique . . .	—	—	—	—	155.01	34.05	0.13480	40.44

Il résulte du tableau III que, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle, le coefficient moyen d'absorption azotée est plus élevée après l'introduction d'albumose B^{III} qu'après celle de peptone de WITTE. Observons toutefois que la quantité d'azote absorbée par kilogramme-heure dans l'estomac du chien A qui a reçu de la peptone de WITTE, n'est guère inférieure à celle absorbée dans l'estomac du chien E, auquel on a administré l'albumose B^{III}. En outre, le coefficient d'absorption azotée intestinale est plus grand chez B que chez D et chez E. De même, un des chiens auxquels NOLF et HONORÉ ont donné de la peptone de WITTE, présente un coefficient d'absorption azotée intestinale supérieur à celui de D.

Ainsi que NOLF et HONORÉ l'ont établi, le coefficient moyen d'absorption azotée de la peptone de WITTE dans l'intestin grêle dépasse celui trouvé par ces auteurs pour les produits d'autodigestion pancréatique.

La proportion moyenne d'azote absorbée dans l'estomac est un peu plus considérable après l'administration d'albumose B^{III} qu'après l'administration de peptone de WITTE. Mais cette légère différence n'a guère d'importance si l'on tient compte d'une part que la résorption d'azote a été plus de 3 fois plus forte dans l'estomac du chien A que dans celui de B, bien que ces deux animaux aient reçu la même solution de peptone de WITTE, et d'autre part que la proportion d'azote absorbée dans l'estomac après l'administration d'albumose B^{III} a été dans les 3 cas fort analogue à celle résorbée dans l'estomac du chien A. Celle-ci est même légèrement supérieure aux chiffres obtenus chez C et E et à la proportion moyenne d'azote résorbée dans l'estomac après l'introduction d'albumose B^{III}.

La proportion moyenne d'azote absorbée dans l'intestin grêle est plus forte après l'administration de peptone de WITTE qu'après l'administration d'albumose B^{III} et surtout qu'après l'introduction des produits d'auto-

digestion pancréatique. Mais, si l'on examine séparément les résultats observés dans les 3 expériences faites avec l'albumose B^{III}, on voit que la proportion d'azote absorbée dans l'intestin se rapproche beaucoup dans 2 cas (chiens C et E) des chiffres obtenus dans les expériences faites avec la peptone de WITTE, tandis que dans le troisième cas (chien D) par contre elle est tout à fait analogue à ce que NOLF et HONORÉ ont constaté une heure après l'introduction des produits d'autodigestion pancréatique dans l'anse intestinale isolée in situ. En tout cas, la proportion d'azote résorbée dans l'intestin grêle après l'administration d'albumose B^{III} n'est pas supérieure à celle absorbée après l'administration de peptone de WITTE, bien que le coefficient moyen d'absorption azotée soit plus élevé dans le premier cas que dans le deuxième.

La teneur moyenne en azote du contenu stomacal est moindre après l'administration d'albumose B^{III} qu'après l'introduction de peptone de WITTE.

La teneur moyenne en azote du contenu intestinal est un peu plus forte après l'administration d'albumose B^{III} qu'après l'introduction des produits d'autodigestion pancréatique, mais beaucoup plus faible qu'après l'administration de peptone de WITTE. Toutefois la teneur en azote du contenu intestinal du chien E est plus faible que celle constatée chez les trois chiens auxquels NOLF et HONORÉ ont administré les produits d'autodigestion pancréatique. L'augmentation considérable de la teneur en azote du contenu intestinal après administration de peptone de WITTE et la notable diminution après introduction d'albumose B^{III} ou des produits d'autodigestion pancréatique paraît dépendre en partie des variations du volume de liquide retrouvé dans l'intestin.

Le volume de liquide retrouvé dans l'estomac une heure après l'administration de peptone de WITTE ou d'albumose B^{III} est plus élevé que celui administré. Cette augmentation est plus forte lorsque l'animal a reçu l'albumose B^{III} que lorsqu'on lui a donné de la peptone de WITTE.

Le volume de liquide retrouvé dans l'intestin une heure après l'introduction de peptone de WITTE est beaucoup moindre que celui administré. Il subit, au contraire, une augmentation considérable lorsque l'animal a reçu la solution des produits d'autodigestion pancréatique. Dans les expériences avec l'albumose B^{III}, il a augmenté en moyenne. Si l'on examine les résultats séparément, on voit que dans un cas (chien C) le volume de liquide a diminué, mais en beaucoup moins forte proportion que dans les expériences avec la peptone de WITTE. Dans les deux autres cas, il a subi une notable augmentation, qui atteint même chez le chien E

un aussi fort degré que celle constatée par NOLF et HONORÉ dans leurs expériences avec la solution des produits d'autodigestion pancréatique.

Les moyennes données dans le tableau III pour le coefficient d'absorption azotée après administration d'albumose B^{III}, de peptone de WITTE ou des produits d'autodigestion pancréatique dans l'estomac et dans l'intestin grêle paraissent certes plaider en faveur de l'opinion d'après laquelle la propeptone serait absorbée, tant dans le contenu stomacal que dans le contenu intestinal, plus vite que les produits d'une protéolyse plus avancée. Toutefois, je crois qu'on doit attacher plus d'importance au rapport entre l'azote absorbé et l'azote administré, c'est à dire à la proportion d'azote absorbée, qu'au coefficient d'absorption azotée, c'est à dire à la quantité d'azote absorbée par kilogramme-heure. Si l'on se base sur la proportion d'azote absorbée et si l'on tient compte des considérations que j'ai présentées plus haut, on n'est en aucune façon, me semble-t-il, autorisé à conclure que les albumoses sont résorbées, soit dans l'estomac, soit dans l'intestin grêle, plus rapidement que les produits protéolytiques plus avancés.

Nous avons, en outre, constaté dans les expériences faites avec la peptone de WITTE que les albumoses subissent, dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, une transformation plus ou moins forte en produits protéolytiques plus avancés et qu'il n'y a pas moyen de déterminer combien d'azote propeptonique a été résorbé et combien a disparu par transformation des albumoses en autres substances. Il devait probablement en être de même après l'administration d'albumose B^{III}.

Aussi ai je déterminé la quantité d'azote propeptonique du contenu stomacal et du contenu intestinal dans ces cas. J'ai, de plus, recherché si une partie de l'albumose B^{III} avait été transformée en autres propeptones. Dans ce but, j'ai dosé successivement l'azote restant après 1° précipitation par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide des substances dont les limites de précipitation sont analogues à celles de l'hétéro-albumose, de la protalbumose et des albumoses du groupe A de PICK; 2° précipitation par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc en milieu acide des albumoses du groupe B de PICK; 3° précipitation par saturation complète en sulfate de zinc en milieu acide des albumoses du groupe C de PICK. Les différences entre les teneurs en azote de ces divers filtrats et du contenu stomacal ou intestinal initial indiquent la répartition de l'azote entre les divers groupes d'albumoses ou de substances précipitables par le sulfate de zinc que nous venons de distinguer, et les autres produits protéolytiques. Au moyen de la réaction du biuret, j'ai recherché la présence de

peptone vraie de KÜHNE dans le filtrat privé d'albumoses. Les résultats ainsi obtenus sont résumés dans le tableau IV.

TABLEAU IV.

CHIEN en expérience	ORGANE EXAMINÉ	POUR-CENT N-CONTENU DANS LES albumoses ou autres produits précipitables par le sulfate de zinc: précipitables par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide	précipitables par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc en milieu acide	précipitables par saturation complète en sulfate de zinc en milieu acide	total	autres produits	RÉACTION du biuret dans le filtrat privé d'albumoses (peptone vraie de Kühne)
C	estomac	5,33	47,19	12,81	65,33	34,67	positive
	intestin	2,39	17,54	4,65	24,58	75,42	positive
D	estomac	4,12	66,31	16,64	87,07	12,93	positive
	intestin	0,97	38,15	10,72	49,84	50,16	positive
E	estomac	8,69	60,28	11,25	80,22	19,78	positive
	intestin	4,91	49,86	7,59	62,36	37,64	positive
Moyenne	estomac	6,04	57,93	13,57	77,54	22,46	
	intestin	2,76	35,18	7,65	45,59	54,41	

Pour permettre de mieux se rendre compte de la répartition de l'azote propeptonique entre les divers groupes d'albumoses, j'ai calculé dans le tableau V en °/₀ de l'azote propeptonique total la proportion d'azote renfermée dans chacun des trois groupes d'albumoses précipités séparément par le sulfate de zinc.

TABLEAU V.

CHIEN en expérience	ORGANE EXAMINÉ	POUR-CENT de l'azote total sous forme d'albumoses ou d'autres substances précipitables par le sulfate de zinc	POUR-CENT DE L'AZOTE PROPEPTONIQUE PRÉCIPITABLES par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide	par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc en milieu acide	par saturation complète par le sulfate de zinc en milieu acide
C	estomac	65,33	8,16	72,23	19,61
	intestin	24,58	9,72	71,36	18,92
D	estomac	87,07	4,73	76,16	19,11
	intestin	49,84	1,95	76,54	21,51
E	estomac	80,22	10,83	75,14	14,03
	intestin	62,36	7,87	79,96	12,17
Moyenne	estomac	77,54	7,91	74,51	17,58
	intestin	45,59	6,51	75,96	17,53

Des tableaux IV et V, il résulte qu'une heure après l'introduction d'albumose B^{III} dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, on ne trouve plus dans le contenu stomacal que 1/2 aux 2/3 environ (58,93 °/₀ en moyenne) de l'azote total sous forme d'albumose B^{III} et dans le contenu intestinal 1/5 à 1/2 seulement (35,18 °/₀ en moyenne). Il existe, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle, une faible quantité de substances précipitées par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide et des quantités plus considérables d'albumose C de Pick et de produits protéolytiques plus avancés. Chez le même chien, la proportion d'azote peptonique total ainsi que les proportions d'azote renfermées dans chacun des trois groupes d'albumoses sont plus fortes dans l'estomac que dans l'intestin grêle, tandis que par contre l'intestin contient plus d'azote non précipité par le sulfate de zinc que l'estomac. La teneur totale en propeptone et la teneur en albumose B^{III} du contenu intestinal sont d'autant plus élevées que son volume est plus considérable, ce qui ne s'observe pas pour l'estomac. Il ne paraît pas non plus exister de relation nette entre la teneur en azote propeptonique ou la teneur en albumose B^{III} dans l'estomac et dans l'intestin du même chien. La répartition de l'azote propeptonique entre l'albumose B^{III} et les deux autres groupes de substances précipitables par le sulfate de zinc varie relativement peu d'un chien à l'autre et est à fort peu près la même dans l'estomac et dans l'intestin du même chien. 75 °/₀ de l'azote propeptonique sont représentés en moyenne par l'albumose B^{III}, 17,5 °/₀ par l'albumose C et 7,5 °/₀ par les autres substances précipitées par le sulfate de zinc.

Si l'on redissout dans l'eau séparément les trois précipités obtenus grâce à la précipitation fractionnée au moyen du sulfate de zinc dans les divers contenus stomacaux et intestinaux, on constate qu'ils ne coagulent pas et qu'ils donnent la réaction du biuret et la réaction xanthoprotéique, mais pas celle de Molisch. Le précipité obtenu par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc paraît contenir une faible quantité de soufre labile, les deux autres pas. Les précipités obtenus par saturation aux 2/3 et aux 6/7 en sulfate de zinc présentent la réaction de Millon, l'autre pas. Une partie du précipité obtenu par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc dans les contenus stomacaux des trois chiens C, D et E ainsi que dans le contenu intestinal de E ne s'est pas dissoute dans l'eau, tandis que le précipité obtenu dans les contenus intestinaux de C et de D s'est entièrement dissous. La partie insoluble dans l'eau du groupe d'albumoses précipité par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc a présenté les mêmes réactions que la partie dissoute.

J'ai fractionné au moyen du sulfate d'ammoniaque selon la méthode de PICK(1) une portion des contenus stomacaux des chiens C, D et E ainsi que des contenus intestinaux de D et de E. J'ai obtenu, dans ces divers liquides, des précipités floconneux peu abondants répondant au groupe des « albumoses primaires » de KÜHNE et à la fraction C de PICK. Les contenus gastriques des chiens C et E ont présenté un léger trouble correspondant à la fraction A de PICK, tandis que le contenu stomacal de D et les deux contenus intestinaux examinés sont restés parfaitement clairs dans ces conditions. Je n'ai jamais obtenu de précipité de neutralisation, de sorte que l'acidalbumine semble faire défaut Les précipités provenant de la demi-saturation au moyen du sulfate d'ammoniaque des contenus stomacaux des chiens C et E ont donné, après redissolution dans l'eau, de très légers précipités par addition de deux volumes d'alcool à 95°. Ces deux précipités, réunis et redissous dans l'eau, donnèrent nettement la réaction du biuret, tandis que la réaction de Millon ne put être décelée. L'addition de deux volumes d'alcool à 95° n'a amené de précipitation ni dans les solutions aqueuses des précipités provenant de la demi saturation en sulfate d'ammoniaque du contenu stomacal de D et des deux contenus intestinaux examinés ni dans les solutions aqueuses des précipités correspondant aux fractions B et C de PICK.

Ainsi que le tableau IV le montre, les contenus stomacaux et intestinaux des chiens C, D et E renferment de la peptone vraie de KÜHNE. Après précipitation complète des albumoses, on obtient toujours un précipité très net par addition d'acide phosphotungstique. Les quantités de liquide dont je disposais, ne m'ont malheureusement pas permis de rechercher s'il s'est formé, comme c'est très probable, en dehors de la peptone vraie, des peptoïdes et des produits cristallins (acides amidés, bases hexoniques).

Il s'est donc produit, dans l'estomac et surtout dans l'intestin grêle isolés in situ, sous l'influence des sucs digestifs, une transformation relativement considérable de l'albumose B^{III} en produits protéolytiques plus avancés: albumose C, peptone, etc. D'autre part, il s'est aussi formé, dans l'intestin et plus particulièrement dans l'estomac, une certaine quantité d'une substance qui se rapproche beaucoup par ses propriétés de la protalbumose. On rencontre, en outre, dans certains cas dans l'estomac des faibles quantités de substances dont les réactions ressemblent soit à

(1) E. P. PICK: *Ein neues Verfahren zur Trennung von Albumosen und Peptonen*. Zeitschr. für physiol. Chem. 1897, XXIV, 246-275.



celles de l'hétéroalbumose soit à celles de l'albumose A de PICK. Ni le contenu stomacal ni le contenu intestinal n'ont jamais renfermé de thioalbumose, de synalbumose ou d'albumose B^{I} de PICK. On peut admettre, par conséquent, que tout l'azote contenu dans la fraction précipitée par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc représente de l'albumose B^{III} non transformée en autres substances.

Si l'albumose C est assurément un produit protéolytique plus avancé que l'albumose secondaire B^{III} dont elle provient, il n'est guère probable qu'il en soit de même du corps à réactions analogues à celles de la protalbumose, qui se forme pendant la digestion de l'albumose B^{III} dans l'intestin grêle et surtout dans l'estomac isolés in situ. Ce corps est sans doute plus proche des substances albuminoïdes que l'albumose secondaire B^{III} et paraît plutôt provenir d'une vériatable synthèse chimique que d'un dédoublement de l'albumose B^{III}.

OKUNEW(1) a déjà signalé que le suc gastrique et le suc pancréatique sont capables de transformer des formes hydratées d'albuminoïdes (peptones) en formes anhydres (albumoses) plus compliquées. Il admet que ce processus a fréquemment lieu dans l'appareil gastrointestinal. SAWJALOW(2) a appelé plastéines ces anhydrides albuminoïdes et a attribué leur formation au ferment labique. KURAJEFF(3), NÜRNBERG(4), BAYER(5), GROSSMANN(6), TEDESCHI(7) se sont attachés à étudier ces plastéines.

---

(1) W. N. OKUNEW: Dissert. inaug. St-Pétersbourg 1895. Cité par W. N. BOLDIREFF. *Le travail périodique de l'appareil digestif en dehors de la digestion.* Arch. des sciences biolog. 1905, XI, 1-165.

(2) W. W. SAWJALOW : Dissert. inaug. Dorpat. 1899, in Maly's Jahresber. über die Fortschr. d. Thier-Chemie 1900, XXIX, 58. — *Zur Theorie der Eiweissverdauung.* Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1901, LXXXV, 171-225. — *Ueber die lösliche Modifikation des Plasteins.* Centralbl. f. Physiol. 1903, XVI, 625-627.

(3) D. KURAJEFF : *Zur Kenntnis der durch Papayotin und Lab erzeugten Albumosenniederschläge (Koagulosen und Plasteine).* Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1902, II, 411-424. — *Ueber das Plastein aus kristallisiertem Ovalbumin und über das Verhalten der Plasteinalbumosen zur Magen- und Dünndarmschleimhaut des Hundes.* Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1904, IV, 476-485.

(4) A. NÜRNBERG : *Ueber die koagulierende Wirkung autolytischer Organextrakte auf Albumosenlösungen und Milch.* Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1904, IV, 543-553.

(5) H. BAYER: *Ueber die plasteinogene Substanz.* Beitr. z. chem. Physiol. u. Path 1904, IV, 554-562.

(6) J. GROSSMANN : *Ueber das Verhalten von peptischen Verdauungsprodukten der Plasteine zur Magen- und Dünndarmschleimhaut des Hundes.* Beitr. z. chem Physiol. u. Path. 1905, VI, 191-205.

(7) E. TEDESCHI : *Ricerche sulla formazione di « plasteine » nella stomaco dell'uomo allo stato normale e patologico.* Il policlinico, 1905, XI, 441.

MARIA LAWROW et SALASKIN(1) ont fait agir du suc gastrique, du suc pancréatique et du suc intestinal sur des solutions concentrées de peptone de WITTE et ont observé dans ces conditions des faits analogues à ceux constatés par OKUNEW. Ils les interprètent toutefois tout autrement que SAWJALOW. LAWROW et SALASKIN admettent, en effet, avec NENCKI et SIEBER(2), PEKELHARING(3), PAWLOW et PARASTSCHUK(4) qu'il n'existe dans le suc gastrique qu'un seul ferment ayant plusieurs modes d'action : pepsique et labique. Aussi LAWROW et SALASKIN pensent ils qu'il se produit, d'ordinaire, dans l'estomac des albumoses pepsiques par dédoublement des substances albuminoïdes, tandis qu'il s'y forme par contre dans certaines conditions défavorables au scindage des matières protéiques des albumoses labiques par synthèse chimique.

Les récents travaux de BANG(5) et de SCHRUMPF(6) tendent à démontrer, contrairement à l'opinion de PAWLOW et de PARASTSCHUK, que le lab et la pepsine sont bien deux ferments différents et non pas deux modes d'action, d'un seul et même enzyme.

D'après HERZOG(7), la formation des plastéines n'est pas due à l'action du lab. Cet auteur croit que, sous l'influence de l'action réversible de la pepsine, il se forme des produits de condensation ou des isomères aux dépens des albumoses. Il semble bien, d'ailleurs, que la loi de réversibilité qui, comme le dit BOLDIREFF(8), est théoriquement commune à tous les

---

(1) MARIA LAWROW und S. SALASKIN : *Ueber die Niederschlagsbildung in Albumoselösungen durch Labwirkung des Magenfermentes.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, XXXVI, 276-291.

(2) M. NENCKI und N. SIEBER : *Beiträge zur Kenntniss des Magensaftes und der chemischen Zusammensetzung der Enzyme.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901, XXXII, 291-319.

(3) C. A. PEKELHARING : *Mittheilungen über Pepsin.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, XXXV, 8-30.

(4) J. P. PAWLOW und S. W. PARASTSCHUK : *Ueber die ein und demselben Eiweissfermente zukommende proteolytische und milchkoagulierende Wirkung verschiedener Verdauungssäfte.* Zeitschr. für physiol. Chem. 1904, XLII, 415-452.

(5) I. BANG : *Sind die proteolytische und milchkoagulierende Fermentwirkungen verschiedene Eigenschaften eines und desselben Fermentes.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, XLIII, 358-360.

(6) P. SCHRUMPF : *Darstellung des Pepsinfermentes aus Magenpresssaft.* Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1905, VI, 396-397.

(7) R. O. HERZOG : *Ueber proteolytische Enzyme.* Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903. XXXIX, 305-312.

(8) BOLDIREFF (loc. cit. p. 104) cite une série d'actions réversibles dues à divers ferments.

enzymes, doit s'appliquer aux divers ferments qui agissent sur les substances albuminoïdes[1].

En se basant sur les différents travaux que je viens de rappeler brièvement, il me paraît qu'on doit admettre qu'il s'est formé, dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, au cours de la digestion de l'albumose secondaire B^{III}, sous l'action réversible des ferments protéolytiques contenus dans le suc gastrique et dans le suc intestinal, une ou plusieurs propeptones plus rapprochées des substances albuminoïdes proprement dites que l'albumose administrée.

En présence de la si grande complexité des phénomènes (résorption, formation de produits protéolytiques plus avancés, action réversible des ferments protéolytiques), qui se déroulent simultanément tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle isolés in situ chez le chien, il ne me semble guère possible de déterminer, même en partant d'albumoses seulement et non du mélange complexe que représente la peptone de WITTE, la rapidité d'absorption de la propeptone par rapport à celle des produits protéolytiques plus avancés.

Résumé.

I. Une heure après l'administration de peptone de WITTE dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ chez le chien, la quantité totale d'azote et la teneur en azote propeptonique ont diminué dans le contenu stomacal et surtout dans le contenu intestinal. Tandis que le volume de liquide a augmenté quelque peu dans l'estomac, il a par contre notablement diminué dans l'intestin. La teneur en azote a diminué dans l'estomac et augmenté dans l'intestin grêle. Il s'est produit une transformation d'albumoses en produits protéolytiques plus avancés.

II. Une heure après l'introduction d'albumose B^{III} dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ chez le chien, la quantité totale d'azote et la teneur en azote ont diminué dans l'estomac et surtout dans l'intestin grêle. Le volume de liquide a augmenté dans l'estomac, tandis qu'il a subi dans un cas une légère diminution et dans les deux autres une notable augmentation dans l'intestin.

Une grande partie de l'albumose B^{III} a été transformée, dans l'estomac et surtout dans l'intestin grêle, en produits protéolytiques plus avancés : albumose C, peptone, etc.

---

(1) J. P. PAWLOW et S. W. PARASTSCHUK : Gazette des Hôpitaux de Botkine, 1902, deuxième note. Cité par BOLDIREFF.



D'autre part, l'action réversible des ferments protéolytiques a donné naissance, dans l'intestin et plus particulièrement dans l'estomac, à de faibles quantités d'une ou de plusieurs propeptones plus rapprochées des substances albuminoïdes proprement dites que l'albumose B^{III} administrée.

III. La complexité des phénomènes (résorption, formation de produits protéolytiques plus avancés, action réversible des ferments protéolytiques) qui ont lieu au cours du processus digestif tant dans l'estomae que dans l'intestin, ne permet pas de déterminer si les albumoses sont résorbées plus rapidement ou non que les autres produits de la digestion des substances albuminoïdes.

Aus dem pharmakologischen Institut München
Direktor : Prof. H. von Tappeiner.

Ueber die Wirkungen von Akridin

von

A. JODLBAUER und H. SALVENDI.

Gelegentlich der systematischen Untersuchung v. Tappeiner's über die Wirkung verschiedener Spaltungsprodukte des Chinins auf Infusorien (Paramaecium caudatum) ergab sich, dass die starke Giftigkeit des Chinins auf Protozoen gebunden ist an den Chinolinkern im Chinin und verstärkt wird durch bestimmte Seitenketten (Methoxy- sowie Methylradikale).

Diese starke Wirkung des Chinins hat Binz gelegentlich einer Untersuchung über die Wirkung antiseptischer Stoffe gefunden. Infusorien und Amöben verlieren durch das Chinin selbst in grosser Verdünnung ihre Bewegung und zerfallen. Binz gründete aus diesem Verhalten eine bestimmte Ansicht über die Einwirkung des Chinins auf Malaria. Diese wurde durch Laveran, dem Entdecker der Malariaparasiten, glänzend bestätigt, da Chinin verschiedene Formen des Parasiten im Blute lähmt und zum Zerfalle bringt. Somit war die Analogie der Wirkung des Chinins auf Protozoen und auf den Malariaparasit bewiesen.

Da das Pyridin fast unwirksam auf die Infusorien, das Chinolin, eine Kondensation eines Pyridin- mit einem Benzolkerne, stark wirksam ist, wurde versucht, ob nicht diese Wirkung noch gesteigert ist, wenn ein weiterer Benzolkern sich anlagert, wie es beim Akridin der Fall ist.

```
    H                H   H                  H    H    H
    C                C   C                  C    C    C
   / \\            // \ / \\              // \  /|\  / \\
 HC   CH        HC    C    CH          HC    C | C    CH
 ||   |         |     ||   |           |     ||| ||   |
 HC   CH        HC    C    CH          HC    C | C    CH
   \ //           \\ / \  //             \\ / \|/ \  //
    N                C   N                  C   N   C
                     H                      H       H
```

Piridin. Chinolin. Akridin.

Ein von G. GRETE (3) untersuchtes Akridinderivat, das γ-Phenylakridin, dessen Amidoverbindungen als intensiv gelbe Farbstoffe im Handel unter dem Namen Phosphine vorkommen, zeigte in der Tat intensivste Wirkung. Verdünnungen von 1 Phosphin : 2,000,000 Wasser töten Paramaecien nach einigen Stunden sicher.

Das Akridin selbst wurde in Form des salzsauren Salzes von O. RAAB (4) auf Paramaecien geprüft. Lösungen von 1 : 1000 töten die Tiere sofort, während nach GRETE Chinolin das erst in 25 Minuten vermag.

Bei der Bestimmung der Giftigkeit grösserer Verdünnungen stellte sich eine Unregelmässigkeit der Wirkung heraus, deren Ursache, wie O. RAAB in Verfolgung dieser merkwürdigen Erscheinung fand, das Licht ist : *Während Akridinlösungen von 1 : 20,000 im Dunkeln ungiftig sind für Paramaecien, sterben diese Tiere im zerstreuten Tageslichte in Lösungen der gleichen Konzentration in 60 Minuten*, in der Sonne in 6 Minuten.

Aehnlich wie die Infusorien werden auch die *Zellen höherer Organismen* von Akridin geschädigt und zwar wiederum im Lichte mehr als im Dunkeln. *Flimmerepithel des Frosches* stirbt in Lösungen von 1 : 5000 im Dunkeln in 1 1/2 Stunden ab, im Hellen in 45 Minuten; in Lösungen 1 : 10,000 im Dunkeln nach 20 Stunden im Hellen nach 4—5 Stunden [JAKOBSON] (5).

Diese stärkere Wirkung des Akridins im Lichte bezog O. RAAB auf eine optische Eigenschaft dieses Körpers, nämlich seine Fluoreszenz, das ist die Fähigkeit, einen Teil der absorbierten Strahlen als Licht wiederum auszugeben. In der Tat kommt den meisten fluoreszierenden Stoffen dieselbe Lichtwirkung zu : so der Gruppe des Fluoreszeins nebst seinen Chlor-, Brom- und Jodsubstitutionsprodukten, der Gruppe des Xanthons, Anthrazens und Akridins, dem Phenazin und seinen Derivaten, der Gruppe des Phenoxazins und des Thiodiphenylamins, den Chinolinfarbstoffen, der Naphtalingruppe, den fluoreszierenden Alkaloiden [Phenylchinaldin, Chinin, Hydrastinin, Harmalin] (6).

Nicht fluoreszierenden, aber ähnlich absorbierenden Körpern fehlt dieses Verhalten.

v. TAPPEINER bezeichnete all die Stoffe, welche diese Erscheinung zeigen, als photodynamische [lichtwirkende] (7).

Da in diesem Archiv noch nie über Photodynamie referiert war, möchte ich kurz das Wichtigste hierüber mitteilen.

Ebenso wie auf die Flimmerepithelien des Frosches wirken die photodynamischen Stoffe auch auf *Bakterien*. Doch sind diese im Vergleiche zu den Paramaecien viel widerstandsfähiger (9).

Gewaschene *rote Blutkörperchen* werden ebenfalls von den photodynamischen Stoffen angegriffen, und es tritt im Lichte Hämolyse ein, während im Dunkeln kein oder nur minimaler Austritt von Hämoglobin stattfindet. Diese von SACHAROFF und SACHS (8) angegebene Reaktion haben wir auch mit Akridin versucht und positives Ergebnis erhalten.

0,1—0,05 %-Lösungen mit 0,85 % Kochsalz zu gleichen Teilen mit gewaschenen Blutkörperchen (Verdünnung 1 : 10) zusammengebracht dissoziieren, und es fällt die freie Base aus. Nach 3 Stunden war in der belichteten (zerstreutes, helles Tageslicht) wie in der dunkeln Probe Hämolyse eingetreten, in der belichteten allerdings viel reichlicher.

Ausserdem fand in der Lichtprobe Methämoglobinbildung statt, in der Dunkelkontrolle nicht. Diese Bildung rührt wohl von der bei der Dissoziation freigewordenen Salzsäure her. Dass sie aber nur in der Lichtprobe eintrat. zeigt, dass die Photodynamie zur Verstärkung der Säurewirkung geführt hat.

In 0,01 %-Lösungen, in der gleichen Weise mit Blutkörperchen gemengt, trat keine Ausfällung freien Akridins ein. Nach 3 Stunden war im Lichte reichliche Hämolyse eingetreten, im Dunkeln keine; ebenso fehlte sie in einer Kontrolle im Lichte ohne Akridin. Selbst 0,001 % bewirkt im Lichte noch Hämolyse.

Ausser auf Zellen wirken die fluoreszierenden Stoffe auch schädigend auf die in den Zellen vorhandenen und ihre Lebenserscheinungen beherrschenden *Enzyme*. Experimentell erwiesen ist dieser Einfluss auf Diastase (10), Invertin (11), Papain (12), Trypsin und Chymosin (13). Doch nehmen hiebei eine Anzahl von auf Paramaecien gut wirkenden Körpern eine Ausnahmestellung ein. Auch Akridin schien anfänglich nicht auf Enzyme einzuwirken. Das kam daher, dass salzsaures Akridin, der Invertin- oder Diastaselösung zugesetzt, sich dissoziiert und die schwer lösliche Base ausfällt.

Setzt man aber den Lösungen einige Tropfen stark verdünnter Salzsäure zu, so wird das Ausfallen verhindert und es zeigt sich deutlich die photodynamische Wirkung; allerdings ist eine längere Belichtungszeit nötig als bei sehr vielen anderen fluoreszierenden Körpern.

So wurde eine Lösung von 0,12 % Invertin + 0,02 % salzsaurem Akridin unter Zugabe einiger Tropfen Toluol 4 Tage lang teils im Dunkeln belassen, teils in offenen Schalen dem zerstreuten Tageslicht ausgesetzt. Das verdunstende Wasser, sowie Toluol, wurden fleissigst erneuert. Nach dieser Zeit wurde der Lösung ana 10 % Rohrzuckerlösung zugesetzt und das Gemisch 14 Stunden ins Dunkelzimmer gestellt zum Ablauf des Invertierungsprozesses. Die nach dieser Zeit bestimmte Menge des gebildeten Invertzuckers betrug in der unbelichteten Probe 3,9 gr. = 92 % der grösstmöglichen Menge, in der belichteten 1,4 gr. = 33 %.

Wie die Enzyme werden auch die *Toxine* von den fluoreszierenden

Stoffen so auch vom Akridin beeinflusst (14). 0,5 % Rizin mit 0,05 % Dimethylphosphin (dem zweifach methylierten Diamidophenylakridin) versetzt und im zerstreuten Tageslicht belichtet, verliert nach 3 Tagen die Fähigkeit rote Blutkörperchen zu agglutinieren sowie auch seine Toxizität für Meerschweinchen.

Nicht nur pflanzliche, sondern auch tierische Toxine (15) werden schädigend beeinflusst. Mit fluoreszierenden Stoffen belichtetes Diphtherie- und Tetanustoxin kann in vielfach letaler Dosis Meerschweinchen injiziert werden, ohne die Tiere krank zu machen.

In wieweit die *Komplemente des Serums* (16), sowie die *spezifisch-präzipitierenden Substanzen präzipitierender Sera* (17), die durch Eosin im Lichte unwirksam werden, auch durch Akridin beeinflussbar sind, ist noch nicht bekannt.

All diese Lichtwirkungen fluoreszierender Stoffe auf Zellen, Toxine, Enyzme u. z. w. legten den Gedanken nahe, diese Stoffe therapeutisch zu verwenden, insbesonders bei Erkrankungen der Haut. v. Tappeiner hat in Verbindung mit A. Jesionek eine Reihe von karzinomatösen, tuberkulösen und luetischen Affektionen mit Eosin-Licht behandelt und zum Teil recht günstige Erfolge gesehen (18). Bei der Frage eventuell verwendbarer anderer Substanzen kam auch das stark photodynamisch wirkende Akridin in Betracht. Es war aber nötig, vor einem Versuche am Krankenbette die pharmakodynamische Wirkung dieses Körpers, über den andere Versuche unseres Wissens nicht vorliegen, kennen zu lernen.

I. Oertliche Wirkungen.

Schon bei der ersten Darstellung dieses Körpers fiel den Chemikern seine stark *reizende Wirkung auf Epidermis und Schleimhäute* auf, welche die Veranlassung zu seiner Benennung war.

Dass die kleinsten Mengen von Akridin genügen stark zu reizen, beweist der Umstand, dass auch bei vorsichtigem Abwägen der Substanz die in der Nähe beschäftigten Personen heftig zu niessen beginnen. Es ist sehr überraschend, dass der Reiz ohne sichtbare anatomische Veränderungen verläuft. Wir haben kleine Mengen in unser Auge gebracht; es trat heftiges Brennen und Tränenfluss ein, doch war, wenn Reiben vermieden wurde, eine folgende Entzündung nicht wahrzunehmen. Auch bei Kaninchen, deren Augen mehrere Stunden lang mit 0,01—0,1 %-Lösungen von salzsaurem Akridin berieselt wurden, traten keine sichtbaren Veränderungen ein.

Wir benutzten hiezu die von SCHLÖSSER zu therapeutischen Zwecken angegebenen, mit Zu- und Ablauf versehenen gewölbten Glaskapseln, die mit ihrer offenen elipsoiden Basis leicht unter die Lider zu schieben sind und so die Conjunctiva corneae einer ständigen Beobachtung zugängig machen. Denn werden solche Kapseln nicht verwendet, so kneipen die Tiere bei der Einbringung der Lösung die Augen zu, werden unruhig und beginnen mit den Vorderpfoten am Auge zu wischen, wobei Gefässerweiterungen mechanisch entstehen können.

Auch die *Schleimhaut des Magens* wird nicht, oder wenigstens nur unbedeutend, bei Darreichung salzsauren Akridins per os geschädigt. Wir gaben einem 3 1/2 kilogr. schwerem jungen Hunde mit der Schlundsonde 2 1/2 gr. salzsaures Akridin in 2,5 %-Lösung ein. Nach einer weiteren Stunde wurde die Darreichung wiederholt. Eine halbe Stunde darnach trat Erbrechen ein, das Tier machte einen trägen Eindruck und war apatisch. Einige diarrhöische Stühle gingen ab Die 9 Stunden nach der Eingabe ausgeführte Sektion ergab zu unserer Ueberraschung fast keine Veränderung der Magen und Darmschleimhaut Nur an einer umschriebenen Stelle des Magens entsprechend der kleinen Kurvatur war eine Spur von Rötung zu sehen.

Bei den *subkutanen Injektionen* mit 0,1—1,0 % salzsaurem Akridin an Meerschweinchen und Kaninchen trat ebenfalls mit Ausnahme eines Falles nie eine Entzündung ein. Bei dem Ausnahmefalle entstand ein trockener Abszess, wie er bei diesen Tieren im Anschlusse an exsudative Entzündungen stets auftritt, und es war in der käsigen Abszessmasse Akridin durch seine Fluorescenz nachweisbar. Es hatte sich das salzsaure Salz offenbar dissoziiert und die in Wasser nur schwer lösliche frei Base war im subkutanen Gewebe unresorbiert liegen geblieben. Wir liessen auch nicht unversucht, ob sich nicht etwa mikroskopisch Veränderungen lokaler Art bei Aufträufeln von salzsauren Akridinlösungen oder Aufstreuen der freien Base auf Schleimhäute feststellen liessen.

Wir benützten hiezu die Mesenterialschleimhaut des Frosches und befestigten sie auf dem von THOMA zu diesen Zwecken angegebenen Objektivtische. Bei der Versuchanordnung machten wir uns die von SCHUHMACHER angegebenen Winke zu Nutzen und möchten nur besonders hervorheben, dass wir wie SCHUHMACHER niemals Tiere benutzten, die bei der Operation mehr als höchstens 2 Tropfen Blut verloren hatten.

Aber auch hierbei war eine sichtbare Einwirkung nicht zu konstatieren. Bei einigen Präparaten erfolgte bei der Aufträufelung der Akridinlösung eine geringe Erweiterung der Gefässe, die aber nicht konstant war und sehr bald wieder verschwand. Eine Randstellung und ein vermehrtes Durchkriechen von Leukozyten oder eine Diapedese trat nie ein.

Auffallend war uns, dass je länger wir mit dem Akridin arbeiteten, um so weniger uns der Reiz belästigte und wir gewannen den Eindruck einer Gewöhnung.

Aehnliches beobachteten wir auch an Reflexfröschen. Tauchten wir eine Pfote in Akridinlösung oder trugen wir die Substanz mit dem Pinsel auf, erfolgte rasch der Reflex. Bei öfterer Wiederholung erfolgte aber die Reaktion langsamer und viel weniger heftig.

Ist dieser Reiz durch Akridin therapeutisch ausnutzbar in der Richtung, in welcher wir die Hautreizmittel verwenden? Würde eine Wirkung eintreten, so könnte sie, da der Reiz ohne gleichzeitiges Auftreten von Hyperämie verläuft, nur auf reflektorischem Wege zu stande kommen. Es wäre dann auch ein Beweis dafür erbracht, dass bei den Hautreizmitteln der reflektorische Reiz von wesentlicher Bedeutung bei ihrer Wirkung ist.

Es wurde Akridin in Salbenform (1 gr. : 50 gr. Schweineschmalz) in die Haut eingerieben; es zeigte sich aber nur an den Stellen, die leichter Mazeration unterworfen sind (z B. Achselhöhle) ein brennendes Gefühl, während an der Haut des Vorderarmes nicht die mindeste Wirkung zu erzielen war.

Andere Applikationen (z. B. Pulverform) waren wegen der leichten Zerstäubbarkeit nicht möglich.

Wir wenden uns nun zu den resorptiven Wirkungen :

II. Resorptive Wirkungen.

Wir begannen unsere Versuche mit **Kaltblütern** und zwar mit *Fröschen*. Bei dem Versuche, die niederste toxische Dosis festzustellen, stiessen wir auf Schwierigkeiten. Während wir bei den meisten Versuchstieren bei subkutaner Injektion von 0,4 gr. pro Kilo Tier die charakteristischen Vergiftungserscheinungen bekamen, blieben sie bei anderen Tieren ganz aus Es war dann durch eine erneute gleichgrosse Injektion ebenfalls nichts zu erreichen. Das hatte, wie sich bei gelegentlichen Sektionen herausstellte, darin seinen Grund, dass das salzsaure Akridin, insbesonders wenn die Resorption eine langsame ist, sich zerlegte und freies Akridin zur Ausscheidung im Lymphsacke kam und unresorbiert liegen blieb.

Das Vergiftungsbild ist folgendes : 10 Minuten nach der subkutanen Injektion in den Rückenlymphsack werden die Bewegungen träge; die Atmung wird verlangsamt und oberflächlich; das Herz schlägt langsamer; in die Rückenlage gebracht erhebt sich das Tier nicht mehr. Nach weiteren 10 Minuten erlischt die Reflexerregbarkeit an den unteren

Extremitäten, doch zucken in sehr vielen Fällen bei Kneipen der oberen Extremitäten die unteren mit; die Atmung ist sehr langsam und zeitweise aussetzend; das Herz schlägt langsam, aber voll weiter. Auch die oberen Extremitäten sind reflexlos, ebenso das Auge. Die Atmung erlischt. Legt man nach dem vollständigen Erlöschen der Reflexe den N. ischiadicus frei und reizt mit dem elektrischen Strom, so erfolgt bei Rollenabstand des Du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates von 25 cm. prompte Zuckung. Dieselbe bleibt aber bei Wiederholung des Reizes, selbst wenn viel stärkere Ströme verwendet werden, aus. Erst nach einiger Zeit der Erholung kann von Neuem eine Zuckung wiederum bei Rollenabstand von 25 cm. ausgelöst werden. Einige Stunden nach der Injektion erfolgt erst der Herzstillstand.

Analysieren wir diese Erscheinungen, so sehen wir, dass vom Akridin in erster Linie die *Zentren des Grosshirns lähmend beeinflusst* werden, wodurch die willkürlichen Bewegungen aufhören, zu einer Zeit, wo reflektorisch dieselben noch prompt auszulösen sind. Die Verlangsamung der Atmung darf wohl auf die beginnende *Lähmung der Zentren in der Medulla oblongata* bezogen werden. Dafür spricht die gleichzeitige Herabsetzung der Erregbarkeit der Gefässnervenzentren. Denn sehr bald nach der Injektion bildet sich eine Gefässerweiterung aus, die an dem Mesenterialgefässen mikroskopisch zu verfolgen ist. Dieselbe kann nur zentralen Ursprunges sein, da sie bei direkter Reizung des Splanchnikus zurückgeht und da sie sonst wohl bei lokaler Applikation des Akridins auf die Mesenterialgefässe ebenfalls eingetreten wäre.

Die sich anschliessende *Lähmung der Reflexzentren des Rückenmarks* ist aufsteigend. Aus dem Umstande, dass bei voller Reflexlosigkeit der hinteren Extremitäten bei Kneipen der vorderen auch an den hinteren eine Reaktion erfolgt, ist zu schliessen, dass im Rückenmark die Querleitungen früher unterbrochen werden als die Längsleitungen.

Vollständig wird die Lähmung zuerst an den Zentren des Gehirns, dann folgen Rückenmark und Medulla oblongata.

In diesem Stadium vollständiger Lähmung zeigen die *motorischen Nerven* noch erhaltene Reizbarkeit, jedoch ein Stadium *leichter Erschöpfbarkeit*. Man könnte geneigt sein, dieses Verhalten nur auf Veränderungen im Muskel zu beziehen. Doch hat Böhm (19) bei seinen « Beobachtungen über die Nervenwirkung des Curarins » gezeigt, dass für die nervösen Apparate im Muskel genau die gleiche Eigenschaft der Ermüdbarkeit und Erholungsfähigkeit besteht wie sie dem Muskel eigentümlich ist, ferner dass der Verlauf der Nervenermüdung der gleiche ist wie der der Muskelermüdung.

Eine solche auf Nervenendwirkung beruhende Erschöpfbarkeit hat SANTESSON (20) für die beiden dem Akridin nahestehenden Körper, Methylpyridin und Methylchinolin nachgewiesen. Allerdings hängt bei diesen Stoffen die Nervenendwirkung jedenfalls zum grossen Teil von der vorhandenen Methylgruppe ab, wie die Untersuchungen über Dimethylsulfat des Dichinolins (HOPPE-SEYLER), über methyliertes Strychnin, Thebain, Bruzin (BUCHHEIM und LOOS, VALENTIN, LOEBISCH und SCHOOP, FAURE, MUTERT), über Methylmorphin (STOCKMANN, HARTWICH, TILLIE) bewiesen haben.

Doch müssen wir uns vollauf der von TILLIE (21) vertretenen Ansicht anschliessen, dass durch die Alkylirung zu den dynamischen Grundeigenschaften der betreffenden Körper nichts Neues hinzugefügt wird; es tritt nur eine Verschiebung der Intensität der verschiedenen Wirkungen hervor.

Es ist somit aus der Arbeit von SANTESSON zu schliessen, dass Pyridin und Chinolin Nervenendwirkung besitzen. Die Nervenendwirkung des Pyridins haben überdies E. HARNACK und H. MEYER an Fröschen nachgewiesen (22). An diese Stoffe schliesst sich in der Wirkung das Akridin an.

Dass das richtig ist, beweist der Umstand, dass der Muskel, nachdem vom Nerven aus auch durch die starken Ströme keine Reaktion mehr zu erreichen war, auf direkten Reiz, wenn auch schwach, noch zuckte.

Doch ist die *Muskelsubstanz* als solche durch das Akridin wohl auch in Mitleidenschaft gezogen. Wenn man nämlich einen herauspräparierten Muskel (M. gastrocnemius) in eine Akridinlösung einlegt, so verändert er sehr rasch seine Gestalt und geht aus der länglichen Form in die Kugelform über. In diesem Zustande ist er bei direkter elektrischer Reizung unerregbar. Die niederste Akridinkonzentration, in der diese Erscheinung noch auftritt, ist 0,005 % in physiologischer Kochsalzlösung.

Wir müssen also annehmen, dass die periphere Schädigung in einer Wirkung auf die Nervenendigungen wie auf die Muskelsubstanz beruht.

Es erübrigt uns nur mehr die *Erscheinungen am Herzen* zu besprechen. Die Pulszahl sinkt während der Vergiftung konstant ab. Bei einem Frosche, der vor der Vergiftung in der Minute 70 Pulsschläge zeigte, betrugen sie nach subkutaner Injektion von 0,4 gr. pro Kilo nach 1/2 Stunde 22. Durchschneidung des Vagus, sowie Injektion von Atropin. sulfuric. änderte nichts. Es muss also diese Verlangsamung auf Schädigung der motorischen Apparate, wohl in Zusammenhang mit der zentralen Gefässlähmung, bezogen werden.

Wir gehen nun über auf die Besprechung unserer *Versuche an Fischen*. ihnen lässt sich die hypnotische Wirkung sehr rein demonstrieren.

Zugleich dienten uns diese Versuchstiere (es wurden Bitterlinge, Rhodeus amarus, verwendet) dazu den hypnotischen Wirkungsgrad des Akridins zu dem des Pyridins und Chinolins festzustellen. Es wurden zwei grosse Versuchsreihen angestellt: in der einen wurden die Fische in physiologische Kochsalzlösung, die mit salzsaurer Akridinlösung versetzt war, gebracht; bei der zweiten in mit der gleichen Lösung versetztes Brunnenwasser. Diese doppelte Anordnung war deshalb nötig, weil die Akridinlösung mit Brunnenwasser verdünnt ihre Fluoreszenzfarbe änderte und von grün in blau überging. Der Grund hiefür liegt darin, dass das Brunnenwasser durch seinen Gehalt an kohlensauren Salzen eine Dissoziation des salzsauren Akridins hervorruft, und in dem Brunnenwasser freies Akridin gelöst ist.

Hervorheben möchten wir auch, dass durch Kochsalzzugabe die Fluoreszenz des Akridins wesentlich an Stärke verliert, was schon in der physiologischen Kochsalzlösung zu erkennen ist.

Die Unterschiede in den beiden Versuchsreihen waren nur qualitativ. Die hypnotische Wirkung bei den Fischen in der physiolog. Kochsalzlösung setzte langsamer ein und blieb bei starken Verdünnungen unvollständig.

Die Versuche ergaben folgendes :

In Lösung von 0,02 gr. salzs. Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser sind die Fische erregt und suchen aus der Lösung zu springen. Nach 30 Sekunden werden die willkürlichen Bewegungen aufgehoben. Die Tiere nehmen Seitenlage ein. Erst nach 30 Minuten erlöschen die Reflexe. Nach weiteren 2 Minuten die Atmung. Bringt man die Fische nach eingetretener Reflexlosigkeit in frisches Wasser, so kommen nach 20 Minuten die Reflexe wieder, nach weiteren 40 Minuten die willkürliche Bewegungen, und vollständige Erholung ist eingetreten. Selbst Fische, bei denen die Atmung eben stille stand, erholten sich in frischem Wasser wieder; sie machten nach 3 Stunden wiederum willkürliche Bewegungen.

In Lösungen von 0,01 gr. Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser beginnt die Aufhebung willkürlicher Bewegungen nach 50 Sekunden, die der Reflexe nach 1 3/4 Stunden. Die Atmung ist sehr verlangsamt, alle Minuten 1—2 Atemzüge. Im frischen Wasser kehren die Reflexe nach 20 Minuten wieder, die willkürlichen Bewegungen nach weiteren 40.

In Lösungen von 0,005 gr. Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser nehmen die Fische nach 1 Minute Seitenlage an Nach 4 Stunden erlöschen die Reflexe.

In Lösungen von 0,0025 gr. Akridin in Brunnenwasser hören nach



2 Minuten die Vorwärtsbewegungen auf. Nach 1 Stunde tritt Seitenlage ein. Selbst nach 14 Stunden Seitenlage sind die Reflexe noch vorhanden. Die Kiemenbewegungen sind sehr verlangsamt.

Dass auch Pyridin und Chinolin hypnotisch wirken zeigte OVERTON in seinen « Studien über die Narkose » (23). Er experimentierte mit Kaulquappen. Wir benutzten nun Fische, um das Verhältnis der hypnotischen Kraft von Pyridin, Chinolin und Akridin festzustellen. Es zeigte sich dass die hypnotische Wirkung bei Pyridin bei einer Konzentration von 1 : 1000 beginnt, bei Chinolin bei 1 : 12000, bei Akridin bei 1 : 200,000.

Protokolle :

Pyridin 1 : 500. Nach 30 Sek. Seitenlage, nach 20 Min. Reflexlosigkeit, der bald Atemstillstand folgt. Bei eben beginnender Reflexlosigkeit in reines Wasser gebracht, sehr rasches Einsetzen der Erholung. Schon nach 2 Minuten wieder willkürliche Bewegung.

1 : 750. Nach anfänglich sehr lebhaften Schwimmbewegungen nach 5 Minuten Seitenlage. Nach 1/2 Stunde Reflexlosigkeit. Nach 6 Stunden Atemstillstand.

1 : 1000. Nach 25 Minuten unvollkommene Seitenlage. Kein Verschwinden der Reflexe.

Die Salze, insbesonders das schwefels. Salz verhalten sich insofern anders, als die Säurewirkung hiebei eine Rolle spielt. Selbst in Lösungen von 1 : 2000 sieht man nach 4 Stunden deutliche Trübung der Epithelien der Kiemen, sowie auch der Schuppen. Die Tiere gehen, wenn man sie nach dieser Zeit in frisches Wasser setzt, zu Grunde. Lösungen von 1 : 4000 sind ohne sichtbare Wirkung.

Chinolin 1 : 8000. Nach einigen Sekunden Seitenlage. Nach 2—3 Minuten Erlöschen der Reflexe. Nach 1/2 Stunde Sistierung der Atmung. Selbst wenn dieselbe einige Minuten stille stand, erholten sich die Tiere, in frisches Wasser gebracht, sehr rasch. Nach 2 Minuten wieder Reflexempfindlichkeit, nach 4 Min. willkürliche Bewegungen.

Chinolin in Form des schwefelsauren Salzes verhält sich ebenso.

1 : 12000. Nach 5 Minuten steht der Fisch stille. Nach weiteren 10 Minuten nimmt er Seitenlage an. 1 : 14000. Ohne sichtbaren Einfluss.

Wir wenden uns nun den Versuchen an **Warmblütern** zu :

Injiziert man *Mäusen* die für Frösche toxische Dosis (0,4 gr. pro Kilo Körpergewicht) subkutan, so stellt sich bald ein Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit ein :

Schon durch blosse Berührung des Tieres zittert der ganze Körper. Der Schwanz wird steif gehalten. Die Atmung verlangsamt sich (Sinken der Athemzüge von 112 in der Minute auf 74) und sehr bald wird die Seitenlage angenommen.

Es folgt geringer Trismus und vermehrter Speichelfluss. Die Reflexe jedoch sind erhalten. Erst nach ungefähr 20 Minuten erlöschen auch sie

und zwar wiederum die der vorderen Extremitäten später als die der hinteren. Elektrische Reizung des N. ischiadicus löst prompt Reaktion aus. Die Atmung wird noch verlangsamter (60) und ist sehr oberflächlich. Doch erholen sich die Tiere öfters wieder und am nächsten Tage ist ausser einer gewissen Trägheit nichts Abnormes mehr wahrzunehmen.

Subkutan vergiftete *Meerschweinchen* und *Kaninchen* zeigen das gleiche Vergiftungsbild.

Intravenöse Injektionen rufen die geschilderten Erscheinungen durch viel kleinere Substanzmengen hervor.

Ein Kaninchen von 1700 gr. erhält 0,07 gr. pro Kilo Körpergewicht; sehr bald hören die willkürlichen Bewegungen auf; die Atmung ist flach und langsam; doch sind Reflexe, wenn auch abgeschwächt, noch vorhanden. Bei erneuter Injektion von 0,03 gr. erlischt allmählich die reflektorische Erregbarkeit der hinteren, dann der vorderen Extremitäten, die Atmung ist verlangsamt und angestrengt; zuweilen tritt das CHEYNE-STOKES'sche Phänomen auf. Zn einem eigentümlichen Zittern an Nase und Mund (eine Art Trismus) gesellen sich Speichelfluss und Tränensekretion. In beiden Sekreten findet sich Akridin, zuweilen auch Spuren von Blut. Unter Zurückgehen dieser Vergiftungssymptome erholt sich das Tier und erscheint am nächsten Tage normal. Doch ist eine bestimmte Schädigung zurückgeblieben; denn eine intravenöse Injektion von 5 c.c. einer 10 %-Lösung (= 0,03 pro kilo Tier) ruft sofortigen Tod durch Atemstillstand hervor. Die für Kaninchen tötliche Dosis liegt bei einmaliger intravenöser Injektion bei 0,09 gr.

Bei *intravenöser Injektion sehr kleiner Mengen* Akridins sieht man, wenn Atmung und Blutdruck graphisch aufgezeichnet werden, eine anfängliche, rasch vorübergehende *Erregung der Atmung,* wobei Frequenz wie Intensität gesteigert sind, und eine ebenfalls rasch vorübergehende *Steigerung des Blutdruckes.*

Kaninchen, 2500 gr. schwer, erhält intravenös 1 %-Lösung salzsauren Akridins. Trachea war mit Schreibkapsel und Luftvorlage, Carotis mit Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg	Puls	Respiration	Respirationshöhe	Bemerkungen
2 h. 10'	84	234	60	9,5	Injektion von 2 c.c.
2 h. 15'	110	222	162	16,5	
2 h. 19'	87	210	78	9,5	»
2 h. 20'	110	222	144	15,0	
2 h. 22'	100	186	79	9,6	



Bei *intravenöser Injektion grösserer Mengen* fällt insbesonders die Intensität der Atmung rasch ab und es tritt der *Atemstillstand* zu einer Zeit ein, wo an den Zirculationsorganen noch keine wesentliche Beeinflussung wahrzunehmen ist. Wird die Atmung ungenügend, so treten in Folge der Kohlensäureanhäufung Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung (Vaguspulse) ein. Bei künstlicher Respiration verschwinden beide. Eine sehr auffallende Erscheinung ist es, dass, wenn die reflektorische Erregbarkeit der Extremitäten und der Cornea erloschen ist, von der Haut aus noch reflektorisch eine Blutdrucksteigerung hervorgerufen werden kann. Bei noch fortgesetzter Akridininjektion sinkt allmählich der Blutdruck immer weiter. Da er durch Kompression der Aorta über die Norm zu heben ist, wird dieses Absinken grösstenteils auf Gefässdilatation beruhen.

Kaninchen 3400 gr. schwer erhält intravenös 1 % salzsaure Akridinlösung. Versuchsanordnung wie vorher.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg	Puls	Respiration	Respirationshöhe	Bemerkungen
2 h. 25'	82	240	96	8,5	
2 h, 26'					Intravenöse Injektion von 11 c.c.
2 h. 40'	80	210	82	6,5	
2 h. 41'					» » » 10 c.c.
2 h. 50'	97	208	80	6,0	Bereits ungenügende Atmung.
2 h. 51'	108	168	72	3,0	
3 h. 00'	124	141			Künstliche Atmung. Augenreflexe erloschen. Hautreflexe vorhanden.
3 h. 19'	56	192			
3 h. 20'					Injektion von 5 c.c.
3 h, 22'	24	210			Bei Kompression der Aorta steigt der Blutdruck auf 88 mm. Hg. — Versuch wurde abgebrochen.

Es erübrigt uns noch, auf die bei einigen Tieren nach Aufhören der willkürlichen Bewegungen zugleich mit dem *Speichel und Thränenfluss* einsetzende *Häufigkeit der Harnentleerung* einzugehen.

Letztere könnte ihre Ursache in Einwirkung auf die Blase selbst haben oder in einer stark einsetzenden Diurese bestehen. Um diese Frage entscheiden zu können, wurden diuretische Versuche in der Weise angestellt, dass in einigen Versuchen in die freigelegte Harnblase eine mit Ausbuchtung versehene Glaskanüle eingebunden wurde, in die der aus den Ureteren kommende Harn direkt einfloss, in anderen in die Ureteren selbst die Kanülen eingeführt wurden.

Kaninchen, 1700 gr. schwer, erhält subkutan eine 2 %-Lösung salzs. Akridins. In den Ureteren liegen Kanülen. Alle 5 Minuten wird Harnmenge und Reaktion des Harnes bestmmt.

Zeit	Menge	Reaktion	Bemerkungen
3 h. 15′	0,3	alkal.	
3 h. 30′	0,2	»	2 c.c. werden injiziert.
3 h. 45′	0,3	»	5 » » »
4 h. 00′	0,2	»	2,5 » » »
4 h. 15′	0,2	neutral	
4 h. 30′	0,1	schwach sauer	Urin fluoresziert blau. Ist sehr dunkel.
4 h. 45′	1,1	sauer	» » sehr intensiv bei Verdünnung.
5 h. 00′	10,1	»	
5 h. 15′	10,0	»	
5 h. 30′	3,8	»	
5 h. 45′	3,0	»	
6 h. 00′	1,0	»	

Es zeigte sich, dass in der Tat eine *Diurese* eintritt. Hiebei verändert der *Harn* auch seine Reaktion und *wird sauer.*

Doch scheint die Diurese nicht in dem Masse einzutreten, dass aus ihr allein die häufige Harnentleerung mit Akridin injizierter Kaninchen sich erklären lässt.

Bei intravenösen Injektionen von 0,06—0,07 pro Kilo Körpergewicht ist der Harn eiweissfrei. Werden aber höhere Dosen (über 0,08) eingeführt, so erscheint Eiweiss. Die Tiere gehen dann, obwohl anscheinend Erholung von der Injektion eingetreten ist, am 3. oder 4. Tag häufig an Nephritis zu Grunde.

Werden die injizierten Tiere einige Stunden nach subkutaner Injektion getötet, so ist die Fluoreszenz im Serum sehr gering; sie ist blau und rührt wohl von der freien Base her. Ebenso zeigen alle Organe, inbesonders aber Leber und Milz, in Wasser gelegt blaue Fluoreszenz. Sehr intensiv ist die Fluoreszenz der Galle. Es scheint somit die Leber an der *Ausscheidung des Akridins* neben der Niere wesentlich beteiligt zu sein.

Die Ausscheidung durch die Niere erfolgt in Form einer fluoreszierenden Substanz. Doch ist dieselbe nach den Untersuchungen von Fühner (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 51, p. 391) nicht unverändertes Akridin, sondern ein Oxydationsprodukt gepaart mit Schwefelsäure. Die Frage, ob Akridin analog dem Pyridin im Organismus nicht doch eine vorübergehende Methylierung erleidet, bleibt offen. Die Methylierung des Pyridins hat His (24) gefunden. Die Ausscheidung im Harne erfolgt als

Methylpyridinammoniumhydroxyd. Diese eigenartige Synthese scheint aber selbst in der Pyridingruppe isoliert dazustehen. Sie fehlt bei Hydropyridin (Piperidin) und Methylpyridin (Picolin) [Versuche von R. COHN (25)]. Im Gegensatz zu Pyridin sind die Chinolinderivate sehr leicht zerstörbar. R. COHN (26) fand nach Fütterung von Chinaldin (α-Methylchinolin), *o*-Methylchinolin und *p*-Methylchinoldin nur Spuren von Chinolin im Harne wieder.

Alle bisher geschilderten Versuche an Warm- und Kaltblütern sind im zerstreuten Tageslichte angestellt worden; es drängt sich daher die Frage auf, ob nicht ein Teil der Vergiftungserscheinungen als photodynamische Wirkung aufgefasst werden muss.

In engem Zusammenhange mit dieser Frage steht auch die, ob durch subkutane oder intravenöse Injektionen ein Organismus als ganzer durch Licht im Sinne der Photodynamie beeinflusst werden kann. Schon RAAB trat dieser Frage in seiner 2. Abhandlung (27) über photodynamische Erscheinungen näher. Er fand, dass bei subkutanen Injektionen verschiedener fluoreszierender Körper an Mäusen die Vergiftungerscheinungen sowie auch die letale Dosis die gleichen waren, ob die Versuche im Dunkeln angestellt wurden oder im Lichte. Nur an den Ohren der mit 0,2—0,4 c.c. einer 2 ‰-Lösung von Eosin injizierten Mäuse traten im Sonnenlichte unter Vorschaltung von 7 % Eisensulfat zur Ausschaltung der Wärmestrahlen umschriebene Nekrosen auf, die im Dunkeln fehlten und als photodynamische Wirkung aufzufassen sind. Schon aus RAAB's Beobachtungen konnten wir schliessen, dass die im zerstreuten Tageslichte angestellten Versuche dieselben Resultate lieferten als wären sie in der Dunkelkammer gemacht. Zahlreiche im Dunkeln gemachte Versuche an Mäusen und Meerschweinchen bestätigten diese Annahme.

Nur an Fischen liess sich ein Unterschied wahrnehmen. Derselbe war nur quantitativer Natur. Der Tod erfolgte im Lichte stets rascher als im Dunkeln.

In Lösung von 0,004 gr. salzsaurem Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser nahmen die Fische (Rhodeus amarus) in sehr hellem, zerstreuten Licht nach 15 Minuten Seitenlage an. Nach 3 1/2 Stunden waren sie reflexlos. Kiemenbewegungen sind sehr selten, alle 2—3 Minuten eine Atmung. In frisches Wasser gebracht bessert sich die Atmung. Die Reflexe kehren wieder; doch geht das Tier nach weiteren 5 Stunden zu Grunde. An den Flossen hängen zahlreiche abgestossene Epithelien.

Im Dunkeln trat nach 3/4 Stunden die Seitenlagerung ein. Zum Aufhören der Reflexe kommt es selbst nach 10 Stunden nicht.

In Lösungen von 0,003 gr. in 500 c.c. Brunnenwasser kam im Lichte die Seitenlage nach 2 Stunden, im Dunkeln erst nach 3 1/2 Stunden.



In höheren Konzentrationen als die hier angegebenen treten die Unterschiede weniger deutlich hervor.

Es ist somit nur bei Fischen eine photodynamische Beeinflussung höherer Organismen im ganzen wahrzunehmen.

Zum Schlusse möchten wir noch über Versuche referieren, die P. DANIELSOHN (28) auf Veranlassung v. TAPPEINERS im hiesigen Institute gemacht hat. Er hat eine Reihe von *Akridinderivaten auf Paramaecien im Lichte* untersucht; seine Ergebnisse sind folgende:

In Lösungen von 1 : 1000 tötet Paramaecien:

	bei hellem Lichte nach Minuten	bei trüb m Lichte nach Minuten
Chininum sulf.	120	135
Akridinum hydrochl.	18	40
Phosphin	4—5	10
γ-Phenylakridin	20	50
γ-Methylakridin	5	21
Benzoflavin	3	5
Akridinorange	10	40
Rheonin	11	35
Akridingelb	2	3

Es wirkt somit Akridin viel stärker als Chinin. Von den Akridinderivaten wirkten am intensivsten die Methylverbindungen. Es könnte den Anschein erwecken, als wäre die Wirkung dann am meisten gesteigert, wenn die Methylierung an den beiden Seitenringen stattfindet, so beim Akridingelb

$$NH_2CH_3C_6H_2 < \genfrac{}{}{0pt}{}{N}{CH} > C_6H_2CH_3NH_2$$

und beim Benzoflavin

$$NH_2CH_3C_6H_2 < \genfrac{}{}{0pt}{}{N}{CC_6H_5} > C_6H_2CH_3NH_2$$

dagegen geringer ist, wenn das Methyl am Pyridinkerne sitzt, so beim Methylakridin

$$C_6H_4 < \genfrac{}{}{0pt}{}{N}{CCH_3} > C_6H_4$$

Doch wird die stärkere Wirkung bei Akridingelb und Benzoflavin vielmehr mit den Amidogruppen zusammenhängen. Denn auch das Phosphin (Amido-phenyl-amidoakridin)

$$C_6H_4 < \genfrac{}{}{0pt}{}{N}{CC_6H_4NH_2} > C_6H_3NH_2$$

wirkt viel intensiver als das Akridin. Dies muss mit den NH_2-Gruppen in

Zusammenhang gebracht werden, da die Einführung der Phenylgruppen, bei anderen Akridinderivaten ohne Belang ist. So wirkt das schon besprochene Benzoflavin ähnlich dem Akridingelb, das γ-Phenylakridin

$$C_6H_4 < \begin{matrix} N \\ CC_6H_5 \end{matrix} > C_6H_4$$

ähnlich dem Akridin.

Für die steigernde Wirkung durch Methylierung sprechen auch die von v. TAPPEINER gemachten Versuche mit Phosphin und den ein- und zweifach methylierten Phosphinen (29). Sie waren der Ausgangspunkt zu den Arbeiten von GRETE und DANIELSOHN. Paramaecien starben in Lösungen von Phosphin

$$C_6H_4 < \begin{matrix} N \\ CC_6H_4NH_2 \end{matrix} > C_6H_3NH_2$$

1 : 1000 nach 5 Minuten im Lichte, in Lösungen von Methylphosphin

$$C_6H_3CH_3 < \begin{matrix} N \\ CC_6H_4NH_2 \end{matrix} > C_6H_3NH_2$$

und Dimethylphosphin

$$C_6H_3CH_3 < \begin{matrix} N \\ CC_6H_4NH_2 \end{matrix} > C_6H_2NH_2CH_3$$

gleicher Konzentration in 1 Minute im Lichte.

Die Einführung der zweiten Methylgruppe ist als für die Stärke der Wirkung ohne Belang.

Aus diesen angestellten Schlüssen über Zusammenhang von Konstitution und Wirkung (auf Paramaecien) dürfen Verallgemeinerungen nicht gezogen werden. Sie beziehen sich nur auf Akridinderivate und sollen als Hypothesen gelten.

Die im Anfange gestellte Frage über die Verwendbarkeit von Akridin zur therapeutischen Ausnutzung der photodynamischen Wirkungen wollen wir dahin beantworten, dass der äusserlichen Verwendung der starke Reiz im Wege steht. Subkutan kann salzsaures Akridin in 1 %-Lösungen unbeanstandet verabreicht werden. Es ist aber zu betonen, dass der Körper immerhin giftig ist und dass seine toxische Dosis sehr nahe der letalen liegt.

Literatur.

(1) v. TAPPEINER : *Ueber die Wirkung von Chininderivaten und Phosphin auf niedere Organismen.* Münchener med. Wochenschr., N° 1, 1896.

(2) C. BINZ : Centralblatt f. d. Med. Wissenschaften und Arch. f. mikroscop. Anatomie, 1867.

(3) G. GRETE : *Ueber die Wirkung verschiedener Chininderivate auf Infusorien.* Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. LVI, p. 189. (Aus dem Münchener pharmakolog. Inst.)

(4) O. RAAB : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Paramaecien.* Zeitschr. für Biologie, Bd. 39, N. F° 91, p. 524. (Aus dem Münchener pharmakolog. Inst.)

(5) R. JACOBSON : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Flimmerepithel.* Inaug.-Dissert. München. (Aus dem Münch. pharmakolog. Inst.)

(6) H. v. TAPPEINER u. A. JODLBAUER : *Ueber die Wirkung der photodynamischen Stoffe auf Protozoen und Encyme.* Deutsche Archiv f. klin. Med., Bd. 80, 1904, p. 427. Weiter :

v. TAPPEINER : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien.* Münchener med. Wochenschr., 1900, N° 1.

LEDOUX-LEBARD : *Action de la lumière sur la toxicité de l'éosine.* Annales de l'Institut Pasteur, p. 593.

(7) H. VON TAPPEINER : *Zur Kenntnis der lichtwirkenden Stoffe.* Deutsch. med. Wochenschr., N° 16, 1904.

(8) SACHAROFF und SACHS : *Ueber die hämolytische Wirkung der photodynamischen Stoffe.* Münchener med. Wochenschr., 1905, N° 7. Ferner :

H. PFEIFFER : *Ueber die Wirkung des Lichtes auf Eosin-Blutgemische.* Wiener klin. Wochenschr. N° 9, 1905.

H. PFEIFFER : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf normales Serum und rote Blutkörperchen.* Wiener klin. Wochenschr., N° 13, 1905.

(9) A. JODLBAUER u. H. VON TAPPEINER : *Ueber die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Bakterien.*

(10) E. STARK : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Diastase.* Inaug.-Dissertation. München, 1903. Ferner :

F. LIEBL : *Weitere Untersuchungen über die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Diastase.* Inaug.-Dissertation. München, 1905.

(11) O. TILLMETZ : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf den Invertierungsprozess.* Inaug.-Dissertation. München, 1903.

(12) F. REHM : *Ueber die Einwirkung fluorescierender Stoffe auf Papain.* Inaug.-Dissertation. München, 1903.

(13) H. RIEGNER : *Ueber die Wirkung photodynamischer Substanzen auf Labferment.* Inaug.-Dissert., München, 1904. Ferner :

W. QUIRING : *Weitere Untersuchungen etc.* Inaug.-Dissert. München, 1905.

(14) H. VON TAPPEINER : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Fermente und Toxine.* Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch., 1903, p. 3035.

(15) H. VON TAPPEINER und A. JODLBAUER : *Ueber die Wirkung fluorescierender*



Stoffe auf Diphterietoxin und Tetanustoxin. Münch med. Wochenschr., 1904, N° 17.

(16) L. Lichtwitz : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe (des Eosins) auf normale und hämolytische Sera.* Münchener med. Wochenschrift, 1904, N° 36.

(17) P. Fleischmann : *Die bei der Präcipitation beteiligten Substanzen in ihrem Verhalten gegenüber photodynamischer Stoffen.*

(18) H. von Tappeiner : *Ueber die Wirkung der photodynamischen Substanzen.* Verhandlungen des XXI Kongresses der innere Medizin. Weiter :

A. Jesionek u. H. v. Tappeiner : *Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluorescierenden Stoffen.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 82, p. 232.

A. Jesionek : *Lichttherapie* nach Prof. v. Tappeiner. Münch. med. Wochenschr., 1904, p. 825, 965, 1012.

(19) R. Böhm : *Einige Beobachtungen über die Nervenendwirkung des Curarins.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol.. Bd. 35, p. 16.

(20) C. G. Santesson : *Versuche über die Nervenendwirkung methylierter Pyridin-, Chinolin-, Isochinolin- und Thallinverbindungen.* Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 35, p. 23.

(21) J. Tillie : *Ueber die Wirkungen des Curare und seiner Alkaloide.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 27, p. 1.

(22) E. Harnack u. H, Meyer : *Untersuchungen über die Wirkungen der Jaborandi-Alkaloide.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 12, p. 394.

(23) E. Overton : *Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie.* Jena, 1901.

(24) W. His : *Ueber das Stoffwechselprodukt des Pyridins.* Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 22, p. 253.

(25) R. Cohn : *Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel.* Zeitschr. f. physiolog. Chem., 18, p. 112

(26) R. Cohn : *Ueber das Verhalten einiger Chinolinderivate im tierischen Organismus.* Zeitschr. f. physiol. Chem., 20, p. 219.

(27) O. Raab : *Weitere Untersuchungen über die Wirkung fluorescierender Stoffe.* Zeitschr. f. Biologie, 44, p. 16.

(28) P. Danielsohn : *Ueber die Einwirkung verschiedener Akridinderivate auf Infusorien.* Inaug.-Dissert., München, 1899.

(29) H. von Tappeiner : *Ueber die Wirkung der Phenylchinoline und Phosphine auf niedere Organismen.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 57, p. 370.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien. (Vorstand Prof. Dr Rich. Paltauf.)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Butter- u. der Essigsäure mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die menschliche Zirrhose

von

Dr GEORG JOANNOVICS,
Privatdozent u. Assistent am Institute.

Einen wesentlichen Fortschritt in der Erforschung der Pathogenese und der Aetiologie der menschlichen Leberzirrhose schienen die Untersuchungen und Beobachtungen von Boix zu bedeuten, welcher die in der französischen Schule vorbereitete Auffassung über das Zustandekommen und das Wesen dieser Krankheit durch neue Momente zu stützen suchte. Die immer festere Wurzeln fassende Anschauung, dass die Zirrhose des Menschen mit der Resorption enterogener Gifte in Folge Störungen der Verdauung in engstem Zusammenhange stehe, glaubte Boix auch durch den Tierversuch erweisen zu können. Auf Grund klinischer Erfahrung gelang es ihm bei einer grossen Zahl menschlicher Zirrhosen eine Läsion des Magens nachzuweisen, welche in einer Dilatation desselben mit veränderter Sekretion besteht. Infolge dieser Schädigung, welche nach Boix als die primäre aufzufassen ist, kommt es zur Bildung von abnormen Zersetsungsprodukten in dem stagnierenden Mageninhalte, welche resorbiert ihre schädigende Wirkung auf die Leber ausüben und so zur Entwickelung zirrhotischer Veränderungen in der Leber Veranlassung geben. Diese primäre Magenerkrankung ist nach Boix teils Folge der wiederholten Ueberfüllung des Magens bei übermässigem Alkoholgenuss, teils ist sie durch eine ererbte Disposition vorbereitet, welche mit der uratischen

Diathese in mannigfacher Beziehung steht. Durch diese Annahme gelang es denn BOIX, einerseits den Zusammenhang zwischen übermässigem Alkoholgenuss und Zirrhose aufrecht zu erhalten und die negativen Resultate, experimentell durch Einverleibung von Alkohol per os beim Tiere zirrhotische Leberveränderungen zu erzeugen, auch erklären zu können, und andererseits auch alle die zahlreichen Fälle lange getragener Magenerkrankungen mit Dilatation und Dyspepsie ohne Läsionen der Leber zu verstehen.

Durch Untersuchung des Mageninhaltes zirrhotischer Individuen konnte BOIX das Vorhandensein einer ganzen Reihe chemischer Verbindungen feststellen, welche normaler Weise nicht vorkommen, und, indem er die Wirkung dieser Substanzen durch Verabreichung mit der Nahrung an Tieren verfolgte, versuchte er, ihre Bedeutung für das Zustandekommen der Zirrhose nachzuweisen. So bilden sich namentlich unter der Mitwirkung von Bakterien verschiedene organische Säuren im stagnierenden Mageninhalte des Zirrhotikers. Unter diesen ist wieder die Buttersäure diejenige, welche nach seinen experimentellen Untersuchungen die schwersten Veränderungen in der Leber des Kaninchens zu setzen vermag. Sie entsprechen am besten der atrophischen Form der menschlichen Zirrhose. Weniger wirksam sind Essigsäure, dann die Milch- und Valeriansäure.

Die Zirrhose, welche durch diese Säuren in verschiedenen Graden in der Tierleber hervorgerufen wird, fasst BOIX gleichzeitig als eine venöse und eine biliäre auf. Den Mechanismus der erzeugten Leberveränderungen stellt er sich so vor, dass die durch die Vena portae zugeführten Säuren zunächst von den Leberzellen verarbeitet werden. Sind diese durch die Giftwirkung geschädigt, gelangen die Säuren als solche in die Gallenwege selbst und verursachen hier eine absteigende Angiocholitis. Die Abbildungen, welche BOIX von seinen Experimenten mit Acidum butyricum gibt, zeigen eine ganz mächtige Entwickelung des interazinösen Bindegewebes, welches, an zahlreichen Stellen sklerosiert, gewucherte Gallengänge in sich schliesst.

Ausser den erwähnten Säuren untersuchte BOIX noch die Wirkung von Azeton, Aldehyd und Oxalsäure bezüglich ihrer Wirkung auf die Tierleber. Nach Verabreichung von Azeton sah er eine mässige Degeneration der Parenchymzellen der Leber und eine Anhäufung von Rundzellen um die Pfortader auftreten. Auch der Aldehyd wirkt als ein Gift für die Leberzelle und verursacht eine geringe Vermehrung des periportalen Bindegewebes. Die Oxalsäure führt zu einer intensiven Entzündung des Magendarmtraktus, an welche sich eine aszendierende Cholangitis schliesst. Gleich

dem Azeton ist sie auch ein Gift für das Epithel der Nieren, welches einer schweren parenchymatösen Degeneration anheimfällt.

Für die experimentelle Erzeugung zirrhotischer Veränderungen in der Tierleber kommen daher von diesen organischen Verbindungen nur die Butter-, Essig- und Milchsäure in Betracht. Bei seinen Versuchen brachte Boix dieselben Kaninchen dadurch bei, dass er ihr tägliches Futter mit bestimmten Quantitäten derselben bespritzte. Da sich die Tiere an die Sänre zu gewöhnen schienen, musste er in einzelnen Fällen die tägliche Dosis steigern. Aus den veröffentlichten Protokollen geht hervor, dass Kaninchen auf diese Weise ganz enorme Mengen von Säure im Laufe mehrerer Monate zu sich nehmen könten. So erhielt ein Kaninchen von 1855 gr. in 76 Tagen 52,5 c.c. Acidum butyricum und verlor dabei 36 % seines Gewichtes; ein zweites, 1960 gr. schwer, nimmt in 91 Tagen 102,5 c.c. dieser Säure zu sich; der Gewichtsverlust beträgt 39 %. Von Essigsäure, welche nach Boix weniger schädigend auf die Leber wirkt als die Buttersäure, konnte er auf gleiche Weise einem Kaninchen von 1380 gr. innerhalb 36 Tage 180 c.c. « acide acétique du laboratoire » in täglichen Dosen von 5 c.c. verabreichen. Das Tier, welches zu Anfang des Versuches sogar an Gewicht zunimmt, magert dann rasch ab und stirbt mit einem Gewichtsverlust von 32 %.

Kombiniert er die Säurevergiftung mit einer gleichzeitigen Alkoholvergiftung, so wirken die Säuren merkwürdiger Weise weniger giftig. Ein Kaninchen von 2045 gr. erhält in 344 Tagen 668,5 c.c. Acidum butyricum und die ganz ansehnliche Menge von 6750 c.c. 95 % Alkohol, ohne dabei in der Ernährung zu leiden. Als das Tier getötet wurde wog es 2750 gr. und die Leber zeigte einen gewissen Grad fettig-körniger Degeneration und eine kleinzellige Infiltration um die Portaläste. Der analoge Versuch mit Essigsäure währte nur 23 Tage, innerhalb welcher Zeit 115 c c. « acide acétique du laboratoire » und 230 c.c. 95 % Alkohol verfüttert wurden. Dabei verlor das Tier von seinem ursprünglichen Gewichte von 1960 gr. 24 %. In der Leber fand sich eine Anhäufung von Rundzellen um die Verzweigungen der Pfortader und eine beginnende « dégénération granuleuse » der Leberzellen.

Bei der Durchsicht dieser Versuchsprotokolle fällt zunächst die enorme Menge von Alkohol auf, welche den Tieren verabreicht werden konnte. Dieser Umstand scheint darin seine Erklärung zu finden, dass bei der Art der Verabreichung reichlich Gelegenheit zum Verdunsten des Alkohols geboten war, so dass die tatsächlich eingeführte Menge weit hinter der zum Bespritzen des Futters verwendeten zurückblieb. Ferner



fehlt die Erklärung dafür, dass die gleichzeitige Verfütterung von Säure und Alkohol die Wirkung der Säure auf die Tierleber hemmt, während ja gerade bei der menschlichen Zirrhose der Alkohol für das Zustandekommen der Magenerkrankung neben der angeborenen Disposition eine wesentliche Rolle spielt. Endlich stehen diese Versuche im Widerspruche mit den im gleichen Jahre veröffentlichten Experimenten von MERTENS, dem es gelungen ist, durch Inhalation von Alkohol beim Tiere zirrhotische Leberveränderungen zu erzeugen.

Trotz der eminenten Bedeutung dieser Versuche von BOIX, welche als Stütze für seine so bestechende Theorie dienen, haben dieselben bisher nur eine Wiederholung erfahren. JOSSELINE DE JONG prüfte die Versuche mit Butter- und Essigsäure in gleicher Weise nach und bemüht sich aus den Ergebnissen derselben eine Bestätigung der Befunde von BOIX herauszulesen. Er kann aber doch nicht umhin zuzugestehen, dass die Vermehrung des interazinösen Bindgewebes eine nur spärliche ist. Den weniger eklatanten Ausfall seiner Versuche führt DE JONG darauf zurück, dass er die Dosen der Säure bei der Vergiftung nicht gesteigert hat; auch erstrecken sich seine Experimente nur auf die Dauer von 65—72 Tagen, nach welcher Zeit die Tiere, welche nicht erlegen waren, getötet wurden. Bei Einverleibung von Acidum butyricum konnte JOSSELINE DE JONG in 5 Versuchen einen Gewichtsverlust von 6,6 %—26,2 % feststellen, während in 3 Versuchen mit Essigsäurefütterung derselbe 6,6 %—17,7 % betrug. In einem vierten Versuche nahm das Tier sogar um 150 gr. zu. Die histologische Untersuchung der Leber der Kaninchen, deren Gewicht vor dem Versuche 1500—1800 gr. betrug, ergab eine wenig intensive Hyperplasie des perilobulären Bindegewebes ohne Wucherung der Gallengänge. Die Leberzellen waren zumeist atrophisch.

Die Läsionen der Kaninchenleber bei chronischer Vergiftung mit Essigsäure und Buttersäure konnten somit nach den Versuchen von JOSSELINE DE JONG nicht jenen gleichgesetzt werden, welche man bei der menschlichen Zirrhose zu sehen gewohnt ist. Es fehlt jener charakteristische Umbau des Lebergewebes, auf welchen KRETZ hingewiesen hat, und welcher mit Abbau von Leberparenchym an der Peripherie der Acini mit gleichzeitiger Hypertrophie erhaltenen Leberparenchyms, mit Regeneration von Lebergewebe von den gewucherten Gallengängen her und mit Vermehrung und Wucherung des interstitiellen Bindegewebes einhergeht.

Es handelte sich demnach zunächst festzustellen, ob die Dauer der Vergiftung, welcher JOSSELINE DE JONG seine Versuchstiere unterzog, eine

zu kurze war, und ob auf diese Weise die differenten Resultate der beiden Untersucher zu erklären wären.

Ich habe die Experimente mit den erwähnten beiden Säuren wieder aufgenommen und mich bei deren Einverleibung, um eine exaktere Dosierung zu erzielen, der Schlundsonde bedient, durch welche ich die mit Wasser verdünnte Säure Kaninchen in den Magen einbrachte.

I. Versuche mit Acidum butyricum purissimum.

Versuch I.

Kaninchen, 1630 gr., erhalt eine Dosis von 0,5 gr. Buttersäure. Dieselbe Gabe wird ihm am 4., 7., 9., 14. und 19. Tage wiederholt. Das Tier nimmt dabei an Gewicht stetig ab und wiegt am 19. Tage 1330 gr. Als sich das Körpergewicht am 23. Tage auf 1480 gr. erhoben hatte, steigerte ich die einmalige Gabe auf 1,0 gr. Hierauf sank das Gewicht des Tieres und betrug am 27. Tage 1200 gr., so dass ich auf die ursprüngliche Dosis von 0,5 gr. wieder zurückgriff. Am 32. Tage hatte sich das Tier wieder erholt und ich konnte ihm an diesem und am 86. Tage je 1,0 gr. Acidum butyricum verabreichen. Das Körpergewicht betrug am 33. Tage 1300 gr. und 1250 gr. am 36. Tage. Am 37. Tage erliegt das Tier der Vergiftung, nachdem es in dieser Zeit 6,5 gr. Acidum butyricum erhalten und 23 % seines Körpergewichtes eingebüsst hatte.

Bei der *Obduktion* des abgemagerten Kadavers erscheint die Leber klein, von dunkelbraunrother Farbe, ihre Ränder sind zugeschärft, die Zeichnuug ziemlich gut erhalten. Die Milz ist klein und blass, die Nieren sind ebenfalls blass, ihre Zeichnung namentlich in der Rinde verwaschen.

Bei der *histologischen Untersuchung* der *Leber* präsentieren sich ganz schmale Bälkchen zwischen den erweiterten und gut gefüllten Kapillaren. Dabei ist aber die radiäre Anordnung derselben um die Vena centralis in keiner Weise gestört. Die Leberzellen färben sich sowohl im Kern als auch im Protoplasma distinkt; letzteres erscheint dunkler als unter normalen Verhältnissen, ohne dass eine stärkere Pigmentierung in Karminpräparaten nachzuweisen wäre. Am interstitiellen Bindegewebe findet sich keine Vermehrung der fixen Elemente, keine Einlagerung von Rundzellen und keine Wucherung von Gallengängen. Dasselbe bleibt beschränkt auf die Umgebung grösserer Aeste der Pfortader und grösserer Gallengänge.

Die *Milz* zeigt keine nennenswerte Veränderungen. Die Follikel sind allenthalben deutlich erhalten und im Gewebe der Pulpa begegnet man um grössere Blutgefässe ein ziemlich grobkörniges, gelbbraunes, eisenhaltiges Pigment in spärlicher Menge.

Die schwerste Schädigung weisen die *Nieren* auf. In denselben sind die Epithelien fast durchwegs gequollen und verlegen nahezu alle Lumina der Harnkanälchen. Nicht selten lässt sich in dem zumeist stark körnigen Protoplasma die Einlagerung von feinsten Fetttröpfchen nachweisen. Erst in den Sammelröhren, deren Epithelien gut erhalten sind, wird auch das Lumen der Kanälchen wieder sichtbar. Die Kapsel ist von den Schlingen der Glomeruli leicht abgehoben und schliesst einzelne Krümel ein.

Diese 37-tägige Vergiftung mit Buttersäure konnte in der Leber des Kaninchens nur einen leichten Grad von Atrophie des Parenchyms

hervorrufen, in der sonst unveränderten Milz eine geringe Anhäufung eisenhaltigen Pigmentes und endlich in der Niere eine Läsion des Epithels, bestehend in parenchymatöser und fettiger Degeneration.

Versuch II.

Kaninchen, 3600 gr. schwer, erhält als erste Dosis 0,5 gr. Acidum butyricum purissimum. Dieselbe wird gut vertragen, so dass ich am 4. Tage die Gabe auf 1,0 gr. steigern konnte. Diese verabreichte ich dem Tiere nun weiterhin am 8., 19., 23. und 43. Tag. Hiebei zeigt das Körpergewicht eine stetige Abnahme und beträgt am 46. Tage, an welchem das Tier der Vergiftung erlag, 2600 gr. Innerhalb dieser Zeit erhielt denn das Kaninchen 5,5 gr. Acidum butyricum purissimum und verlor dabei 27,7 % seines Körpergewichtes.

Bei der *Obduktion* erscheint die Leber klein und atrophisch, von dunkel braunroter Farbe und mit zugeschärften Rändern. Die Milz ist klein und blass, die Nieren blass und undeutlich gezeichnet.

In den *mikroskopischen Schnitten* der *Leber* fällt die Verschmälerung der Leberzellbalken auf, deren zellge Elemente sich in Protoplasma und Kern deutlich farben. Das interstitielle Bindegewebe ist nicht vermehrt und erscheint nur stellenweise zellreicher durch Einlagerung von Lymphozyten. Im Inhalte der Pfortaderäste sowohl als auch in deren Umgebung begegnet man grösseren mononukleären Zellen, welche in ihrem Zelleib ein ziemlich grobkörniges, eisenhaltiges Pigment führen. In den Acinis selbst sieht man sie auch, doch haben sie hier zumeist eine verzweigte sternförmige Gestalt und liegen zwischen den Leberzellbalken. An den Gallengängen lässt sich keine Veränderung nachweisen.

Das in der Leber gesehene Pigment findet sich in reichlicherer Menge in der sonst unveränderten *Milz* wieder. Auch hier ist es zum grossen Teil in grossen einkernigen Zellen eingeschlossen, welche teils im Gewebe der Pulpa in der Umgebung grösserer Blutgefässe gelegen sind, teils in den Blutgefässen selbst neben weissen und roten Blutkörperchen sich vorfinden.

In der *Niere* sind die degenerativen Veränderungen des Epithels hervorzuheben, durch welche zum grossen Teile das Lumen der Harnkanälchen verschlossen wird. Sie sind teils parenchymatöser und teils fettiger Art.

Dieser Versuch unterscheidet sich nicht wesentlich von dem vorhergehenden, denn in beiden finden sich nach Abmagerung der Tiere unter der Giftwirkung dieselben Veränderungen an den inneren Organen. In diesem zweiten Versuche ist nur der Gehalt an eisenhaltigem Pigment etwas grösser und gestattet den Schluss, dass es in der Milz gebildet wird, und von hier aus durch grosse einkernige Zellen der Leber zugeführt werde.

Versuch III.

Kaninchen, 1980 gr. schwer, erhält am 1., 2. und 4. Tage je 0,5 gr. Acidum butyricum purissimum. Dabei sinkt sein Gewicht auf 1690 gr. Es werden ihm weitere 1/2-grammige Dosen am 5. und 8. Tage verabreicht, worauf das Körpergewicht bis auf 1620 gr. abnimmt. Ich setzte nun die Einfuhrung der Säure durch einen Monat aus, doch



wollte sich das Tier nicht mehr vollständig erholen, denn es wog am 39. Tage noch immer nur 1700 gr. Ich setzte nun die Vergiftung mit der einmaligen Gabe von 0,5 gr. Buttersäure trotzdem fort. Am 42. Tage wog das Tier nur mehr 1590 gr. An diesem Tage erhielt es noch 0,5 gr. der Säure, am 44. Tage 1,0 gr., welche erhöhte Dosis dem Tiere ferner am 49., 52., 55., 58, 60. und 62. Tag verabreicht wurde. Das Tier magerte zusehends ab, und die täglich vorgenommenen Wägungen ergeben ein konstantes Sinken seines Körpergewichtes bis auf 1250 gr. am 65. Tage, dem Tage des Todes des Tieres.

Zur tötlichen Vergiftung bedurfte ich in diesem Versuche 10,5 gr. Acidum butyricum purissimum in einer Zeit von 65 Tagen; der Gewichtsverlust im Verlaufe der Vergiftung betrug 36,8 %.

Die *Obduktion* des hochgradig abgemagerten und anämischen Kadavers zeigt eine kleine, dunkel braunrote, atrophische Leber, eine kleine Milz und blasse Nieren.

Die *histologische Untersuchung* der *Leber* lässt eine auffallende Verschmälerung der Leberzellbalken erkennen. Dieselbe erreicht ihre höchsten Grade im Zentrum der Acini. Die Leberzellen selbst zeigen neben der beträchtlichen Verminderung ihrer Grössendimensionen eine Einlagerung feinster Fettröpfchen, welche in allen Leberzellen sich mehr in der Mitte um den Kern angeordnet finden. Stellenweise erscheint das periportale Bindegewebe zellreicher durch Einwanderung von Leukozyten, doch zeigen die fixen Elemente keine Proliferation. Pigmentführende Zellen in der Leber fehlen ebenso wie Wucherungsvorgänge an den Gallengängen.

Das Pulpagewebe der *Milz* ist zellreicher und dichter, wodurch die zwar erhaltenen Follikel sich nicht so deutlich abheben. Die Trabekeln sind zellarm, mehr fibrös. Eisenhaltiges Pigment findet sich in Gestalt feinerer und gröberer Körnchen eingeschlossen in Zellen und frei im Gewebe der Pulpa in der Umgebung grösserer Blutgefässe.

Die Epithelien der *Nieren* sind vergrössert und gequollen, zeigen parenchymatöse Degeneration; fettige Degeneration betrifft herdweise Gruppen von Harnkanälchen.

Entsprechend der längeren Dauer dieses Experimentes fand sich in der Leber ein höherer Grad von Atrophie des Parenchyms, zu welcher sich auch ein leichter Grad gleichmässiger fettiger Degeneration hinzugesellt. Auch die Milz zeigt vorgeschrittenere Veränderungen in einer Verdichtung des pulpösen Anteiles, während in den Nieren sich die gleichen degenerativen Prozesse der Epithelien entwickelt haben, wie ich sie in den vorausgehenden Versuchen beschrieben habe.

Versuch IV.

Kaninchen, 1950 gr. schwer, wird bis zum 62. Tage in gleicher Weise vergiftet wie das Tier des Versuches III. Vor der einmonatlichen Pause hatte es bis auf 1550 gr. von seinem Gewichte verloren. Doch erholt es sich davon wieder und wiegt am 39. Tage, wo die Vergiftung wieder aufgenommen wurde, 1900 gr. Die fortgesetzte Verabreichung der Säure hat keinen wesentlichen Verlust an Körpergewicht zu folge; es beträgt am 62. Tage 1840 gr. Als das Tier am 66. Tage wieder 1900 gr. wog, erhöhte ich die



einmalige Dosis auf 1,5 gr. Diese erhielt es noch am 69. und 72. Tag. Das Gewicht des Tieres sank nun auf 1730 gr. und stieg am 74. Tage auf 1760 gr.: die Gabe der Säure wurde noch erhöht, sodass das Tier am 74., 79. und 84. Tage je 2,0 gr. Acidum butyricum puriss. erhiellt. Nun sank das Körpergewicht rasch und betrug am 84. Tage nur mehr 1550 gr.; es sank nun unaufhaltsam, auch ohne weitere Einverleibung des Giftes, und betrug am 89. Tage, an welchem das Tier starb, nur mehr 1150 gr.

In diesem Versuchen führten 21,0 gr. Acidum butyricum purissimum eine in 89 Tagen letal endigende Vergiftung des Kaninchens herbei mit einem Gewichtsverluste von 41 %.

Die *Obduktion* ergab gleichfalls eine Verkleinerung und Atrophie der dunkel gefärbten Leber, eine kleine, blasse, ziemlich derbe Milz und blasse Nieren.

Auch *mikroskopisch* sieht man die Zellbalken der *Leber* stark verschmälert, jedoch ohne Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes.

Die Pulpa der *Milz* ist verdichtet und enthält geringe Mengen eisenhaltigen Pigmentes zumeist in Zellen eingeschlossen. Die Epithelien in den *Nieren* sind zumeist parenchymatös degeneriert, herdweise findet sich auch fettige Degeneration.

Dieser Versuch ergab nahezu dieselben Veränderungen, wie in den vorangehenden Experimenten.

Versuch V.

Kaninchen, 2450 gr. schwer, erhält in derselben Weise je 1,0 gr. Acidum butyricum puriss. achtmal und zwar am 1., 4., 24., 48., 59., 88., 115. und 139. Tag. Bis zum 88. Tage nahm das Tier bei der sehr langsam eingeleiteten Vergiftung an Körpergewicht bis zu 2650 gr. zu. Von da ab sank es konstant und konnte trotz noch so vorsichtiger, in längeren Zeiträumen erfolgten Verabreichung der Säure nicht mehr in die Höhe gebracht werden. Das Tier stirbt am 146. Tage 2150 gr. schwer.

In diesem Falle wurden somit 8 gr. Acidum butyr. im Zeitraume von 146 Tagen verfüttert. Die Vergiftung führte zum Tode des Tieres bei einem Gewichtsverlust von nur 8 %.

Die *Obduktion* ergiebt eine nicht nennenswerte Verkleinerung der braunrot gefärbten Leber, eine kleine blutreiche Milz und leicht gelblich verfärbte, blasse Nieren.

Die *histologischen* Veränderungen der *Leber* sind in diesem Falle nicht hochgradig und nicht so in die Augen springend wie in allen früheren Versuchen. Die Verschmälerung der Zellbalken und die Atrophie der Parenchymzellen sind eben noch angedeutet. An einzelnen lässt sich mittelst Osmiumsäure ein leichter Fettgehalt nachweisen. Weder am interstitiellen Bindegewebe noch an den Gallengängen bestehen Veränderungen.

Die *Milz* zeigt im Gegensatze zu allen früheren Versuchen Erweiterung und gute Füllung ihrer Blutgefässe, wodurch das Stroma der Pulpa locker erscheint. Hier findet sich auch eine spärliche Menge von gelbbraunem Pigment, welches deutliche Eisenreaktion gibt.

In den *Nieren* überwiegen transsudative Vorgänge über die degenerativen. Die Kapsel ist von den Glomerulis abgehoben und den Spalt, der so zustande gekommen ist, erfüllen körnig- krümelige Gerinnsel, welche sich auch in erweiterten Harnkanälchen finden. Die Degeneration der Epithelzellen ist spärlich, zum Teil parenchymatöser, zum Teil fettiger Natur.

Dieser Versuch zeigt, dass die verabreichte Menge von Buttersäure in diesem langen Zeitraume zu gering war, um schwerere Läsionen der Leber hervorzurufen. Sie genügte aber, um das Kaninchen tötlich zu vergiften. Unter Abmagerung ging das Tier zugrunde und die schwersten Läsionen finden sich in den Nieren.

Vergleicht man nun die angeführten Versuche mit Acidum butyricum purissimum in Bezug auf die Ergebnisse derselben nach Berechnung der pro Kilo und Tag verabreichten Säuremenge, so ergibt sich, dass im

Versuche	I.	0,1	gr. Buttersäure	einen	Gewichtsverlust	von	23 %.
»	II.	0,033	»	»	»	»	27 »
»	III.	0,08	»	»	»	»	36,8 »
»	IV.	0,117	»	»	»	»	41 »
»	V.	0,0022	»	»	»	»	8 »

bedingten. Es scheinen nach dieser Zusammenstellung gewisse individuelle Unterschiede zu bestehen, so dass im Versuche I. 0, 1 gr. der Säure nur einen Gewichtsverlust von 23 % bewirken konnte, während in Versuche IV die grössere Gabe von 0,117 gr. durch längere Zeit ertragen wurde, und so ein Gewichtsverlust von 41 % zu Stande kam. Werden nur geringe Dosen von Buttersäure in Anwendung gebracht, wie im Versuche V, so finden sich fast nur Veränderungen in den Nieren. Erst bei grösseren Dosen stellen sich Veränderungen in der Leber ein, die je nach der Dauer des Versuches und nach gewissen individuellen Verschiedenheiten wechselnden Graden von Atrophie entsprechen, Verschmälerung der Leberzellbalken, Verkleinerung ihrer Elemente, mitunter auch ein leichter Grad von fettiger Degeneration; niemals aber konnte ich jene Veränderungen beobachten, welche der menschlichen Zirrhose entsprechen, und in Abbau von Lebergewebe und in Hypertrophie erhaltener Anteile der Läppchen und in Regeneration von Leberparenchym von den im gewucherten interazinösen Bindegewebe eingeschlossenen proliferierenden Gallengängen aus bestehen müssten. Aus dem Pigmentgehalte der Milz, welcher bei protrahierterem Verlaufe der Vergiftung auch zu einer Vermehrung und Verdichtung der Pulpa führt, kann man eine schädigende Wirkung der Buttersäure auf die roten Blutkörperchen des Kaninchens erschliessen, sodass es in der Milz zu einen vermehrten Zerfall derselben kommt.

Dies die Ergebnisse meiner Befunde im Anschlusse an die Verfütterung von Buttersäure bei Kaninchen, während BOIX dieser Säure von den von ihm untersuchten Substanzen die grösste sklerogene Wirkung auf die Leber zuschreibt. Im folgenden sollen Experimenten wiedergegeben werden, bei denen Essigsäure per Schlundsonde verabreicht wurde. Zur exakteren Dosierung bediente ich mich des Acidum acet. glaciale, das mit Wasser verdünnt wurde.

II. Versuche mit Acidum aceticum glaciale.

Versuch VI.

Kaninchen, 1780 gr. schwer, erhält am 1., 2. und 5. Tag je 0,5 gr. Acidum aceticum glaciale. Dabei nimmt es an Körpergewicht bis auf 1620 gr. ab. Ich liess das Tier sich nun erholen und setzte die Vergiftung mit derselben Einzelgabe am 36. Tage bei einem Köpergewicht von 2000 gr. fort. Diese Dosis konnte ich weiters am 38., 41., 45. und 48. Tag dem Kaninchen geben. Vom 45. auf den 48. Tag nahm es dabei von 1560 gr. auf 1640 gr. zu und wog am 51. Tage schon 1700 gr. Ich steigerte nun die einmalige Gabe auf 1,0 gr. Eisessig. Am Morgen des folgenden Tages war das Tier tot. Das Abdomen was prall gespannt. sämtliche Darmschlingen und der Magen waren von Gasen gebläht; es bestand ein hochgradiger Meteorismus. Die Leber erscheint blass und nicht verkleinert, die Milz ist klein und dunkel, die Nieren blass.

In diesem Versuche führte die auf 1,0 gr. erhöhte Einzelgabe rasch den Tod des Tieres herbei, nachdem es im Ganzen innerhalb 52 Tage 5,0 gr. Acidum aceticum glaciale erhalten hatte. Der Gewichtsverlust beträgt nur 4,4 %.

Histologisch erscheinen die Zellbalken der *Leber* allenthalben breiter, die Leberzellen selbst grösser und in ihren Konturen deutlich. Ihr Protoplasma von stark körnig-fädiger Beschaffenheit schliesst grössere und kleinere helle Räume in sich. Diese nehmen an Grösse gegen die Peripherie der Läppchen zu, und angrenzend an das interlobuläre Bindegewebe finden sich ganz helle geblähte Leberzellen, deren Protoplasma sich auf einzelne färbbare Krümel beschränkt und von einer deutlich tingiblen Zellmembran umschlossen wird. Die zentral gelegenen Kerne färben sich zumeist gut und lassen Kernkörperchen erkennen; oft aber ist ihre Form verändert, sie erscheinen wie geschrumpft vielfach eckig und eingebuchtet. Diese Veränderung der Leberzellen geht mitunter in Nekrose über, denn man sieht an einzelnen Stellen helle mit spärlichen Krümeln erfüllte Gebilde, welche nach Lagerung, Grösse und Konfiguration nur als kernlose Leberzellen anzusprechen sind. Diese Gebilde färben sich mit Osmiumsäure nicht und erscheinen am deutlichsten an Präparaten, die in Alkohol fixirt wurden. Am interstitiellen Bindegewebe sicht man keine Proliferation. nur um grössere Gallengange findet sich mitunter eine Anhäufung von Lymphozyten.

In der blutreichen *Milz* heben sich die Follikel von dem gelockerten Pulpagewebe scharf ab. Sie enthält kein Pigment.

Die *Nieren* lassen eine schwere parenchymatöse Degeneration des Epithels in der



Rinde und in der Pyramide erkennen. Dieselbe führt nicht selten zu Nekrose und Desquamation. Fettige Degeneration lässt sich durch Osmiumsäure in der Niere nicht nachweisen. Die Bowmansche Kapsel ist leicht abgehoben und enthält gleich den Harnkanälchen, deren Lumen zumeist erhalten ist, krümelige, geronnene Massen.

Versuch VII.

Kaninchen, 2400 gr. schwer, wird bis zum 51. Tage in analoger Weise mit Acid. acet. glaciale vergiftet wie das Tier des Versuches VI. Während der einmonatlichen Pause zwischen dem 5. und 36. Tage erholt sich das Tier von seinem Gewichtsverluste nicht und wiegt nur 1700 gr. In der Zeit vom 36. bis zum 51. Tage nimmt es aber trotz Verabreichung von Essigsäure wieder zu. Es scheint auch gegen dieselbe wiederstandsfähiger zu sein als das des Versuches VI, denn ich konnte ihm am 54. und 56. Tage je 1,0 gr. Eisessig einverleiben. An letzterem Tage wog es 2150 gr.; dann sank das Gewicht auf 2050 gr. am 58. Tage und steigt dann wieder nach Verfütterung von 1,0 gr. der Säure bis zum 62. Tage auf 2200 gr. an. Ich erhöhte nun abermals die auf einmal zu verabreichende Menge und gab am 62., 65., 68., 70. und 75. Tag je 1,5 gr. Acidum aceticum glaciale. Dabei büsste das Tier wieder einiges von seinem Körpergewichte ein. Dieses betrug am 80. Tage 1500 gr., und ich wagte es dem Kaninchen an diesem und dem 84. Tage je 2,0 gr. Eisessig einzuverleiben. Als das Gewicht am 90. Tage auf 1650 gr. gesunken war restringierte ich die Dosis der Säure auf 0,5 gr, um am 93. und 97. Tage wieder auf je 1,0 gr. anzusteigen, nachdem das Tier nun wieder 1850 gr. wog. Ohne weitere Verabreichung von Säure sinkt nun das Körpergewicht stetig ab, und am 121. Tage stirbt das Tier, 1300 gr. schwer.

Während dieser Zeit erhielt denn das Tier im Ganzen 22 gr. Eisessig. Der Gewichtsverlust beträgt 45,8 %.

Das hochgradig abgemagerte Tier zeigt bei der *Obduktion* eine auffallend kleine, dunkel braun-rothe Leber, deren Ränder zugeschärft und verschmälert erscheinen. Die Milz ist klein; die Nieren sind makroskopisch nicht wesentlich verändert.

Bei der *histologischen* Untersuchung der Organe erweist sich eine deutliche Verkleinerung der Acini in der *Leber*. Die Zellbalken erscheinen schmal, die Leberzellen selbst klein, atrophisch in ihren Kernen, im Protoplasma jedoch distinkt gefärbt. Eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes sowie eine Wucherung der Gallengänge lässt sich jedoch nicht nachweisen.

Die *Milz* erscheint auch mikroskopisch normal und enthält kein Pigment.

In der *Niere* sind die Epithelien der Harnkanälchen zum Teil parenchymatös degeneriert; die Glomeruli sind stellenweise auffallend kernreich.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass die Kaninchen gegen die Vergiftung mit Eisessig eine verschiedene Empfänglichkeit zeigen. Denn wiewohl dieses Tier zu Anfang des Experimentee in gleicher Weise behandelt wurde, wie das des vorangehenden Versuches, so ertrug es die gesteigerte Gabe der Säure von 1,0 gr. ganz gut, aur welche Dosis das andere Tier akut einging. Sei es nun, dass man eine erhöhte Widerstands-

fähigkeit dieses Kaninchens oder eine raschere Gewöhnung desselben an Essigsäure annimmt, ich konnte nicht nur diese grössere Gabe eine Zeit lang fortgeben, sondern ich konnte sie noch auf das Doppelte steigern, bis endlich eine solche Schädigung des Organismus eingetreten war, dass dieselbe unaufhaltsam zum Tode führte, obwohl gegen Ende des Versuches jede Verabreichung des Giftes eingestellt worden war. 24 Tage vor dem Tode war die letzte Essigsäuregabe verfüttert worden, die festgestellten Organläsionen erscheinen in diesem Falle als Folge einer chronischen Vergiftung und unterscheiden sich ganz wesentlich von den akuten Veränderungen im Experimente VI. Es fehlen die schweren degenerativen Läsionen der Leberzellen; dieselben erscheinen nur atrophiert und dadurch nähert sich dieses Bild der chronischen Vergiftung mit *Buttersäure*, zumal auch in den Nieren Degeneration der Epithelzellen sich nachweisen lässt, die allerdings weniger hochgradig ist als bei Buttersäurewirkung und ausschliesslich parenchymatöser Art ist

Versuch VIII.

Kaninchen, 2700 gr. schwer, erhält am 1., 3., 7., 18., 22. und 24. Tage je 0,5 gr. Acidum aceticum glaciale und nimmt dabei bis auf 2100 gr. ab. Nun wird dem Tiere zur Erholung eine längere Pause gegönnt. Am 69. Tage wiegt das Tier 2500 gr. Die fortgesetzte Verabreichung der gleichen Einzeldosis an diesem, am 80., 99., 113., 126., 139., 150., 179. und 196. Tage bewirkt neuerliche Abname des Körpergewichtes; am 199. Tage stirbt das Tier, 2200 gr. schwer.

Ausser den Veränderungen an der Leber, welche in einer Verkleinerung des Organes mit Zuschärfung seiner Ränder bestehen, finden sich in beiden Lungen ausgedehnte bronchopneumonische Herde, welche Erkrankung den frühzeitigen Tod des Tieres bedingte. Es sind daher auch die Zahlen, welche in diesem Versuche angegeben sind, nicht denen in den früheren gleichzusetzen, wo die Tiere nicht einer interkurrenten Erkrankung, sondern der Giftwirkung der Säuren zum Opfer fielen.

Die *histologischen* Veränderungen in der *Leber* bestehen in einer Verkleinerung der Acini, in einer Verschmälerung der Bälckchen und in einer Atrophie der Parenchymzellen. Gleichzeitig erscheinen die Blutgefässe allenthalben erweitert und gut gefüllt. Die Hyperämie betrifft gleichmässig die Verzweigungen der Vena portae und die der Vena hepatica. Eine Vermehrung der interstitiellen Bindegewebes fehlt, desgleichen Wucherung der Gallengänge.

Die etwas vergrösserte *Milz* is blutreich, zeigt jedoch sonst keine Veränderungen.

Auch die *Nieren* sind hyperämisch und zeigen teils degenerative Läsionen des Epithels, teils sprechen körnig, krümelige geronnene Massen im Lumen der Harnkanälchen für eine erhöhte Durchlässigkeit dieses Organes. Wo die Degeneration und Quellung der Epithelzellen höhere Grade erreicht hat, erscheint das Lumen der Tubuli verengt.

Aus den angeführten Versuchen geht demnach hervor, dass sowohl

Buttersäure als Essigsäure in Fällen chronischer Vergiftung beim Kaninchen Veränderungen in der Leber zu erzeugen imstande sind. Dieselben bestehen in einer fortschreitenden Atrophie des Parenchyms und haben in keiner Weise eine Aehnlichkeit mit jenen Befunden, die bei der menschlichen Zirrhose erhoben werden. Es kann daher die intrastomachale Einverleibung dieser Säuren im Tierversuche keine Stütze für die von Boix aufgestellte Hypothese zur Erklärung der Pathogenese der menschlichen Zirrhose abgeben, nach welcher dieselbe sich im Anschlusse an eine Magenerkrankung mit geänderter Verdauung und Bildung abnormaler Zersetzungsprodukte entwickelt. Eine Erklärung für die so wesentlich differenten Befunde meiner Versuche gegenüber den Ergebnissen der Experimente von Boix u. Josseline de Jong wäre in der verschiedenen Art der Einverleibung der Säuren zu suchen. Denn während ich dieselben mit der Schlundsonde direkt in der Magen einbrachte, verfütterten die beiden anderen Autoren die Säuren durch Bespritzen des Tierfutters. Dadurch kommt jedoch die Möglichkeit in Betracht, dass nicht nur weitaus geringere Mengen der Säuren aufgenommen wurden als die Autoren angenommen haben, sondern dass auch die Säuren nicht als solche, sondern als Salze aufgenommen wurden. Man könnte auch daran denken, dass analog wie in den Versuchen von Mertens durch Alkoholinhalation zirrhotische Veränderungen in der Tierleber zu stande kamen, welche nach anderen Methoden der Einbringung des Giftes ausbleiben, eine verschiedene Wirkung je nach dem Modus der Einverleibung auch für die hier besprochenen Säuren etwa bestehen könnte. Diese Annahme würde zwar die Divergenz in den Ergebnissen meiner Versuche und der Experimente der französischen Autoren erklären, für die Hypothese von Boix bezüglich der menschlichen Zirrhose bleibt sie aber immerhin von nur ganz untergeordneter Bedeutung.

Institut de Thérapeutique. — Université de Bruxelles.

De l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pour différencier le colibacille d'avec le bacille typhique.

(Communication préliminaire)

PAR

G. HAENEN,

pharmacien, candidat en médecine.

On admet que le colibacille donne naissance d'une façon à peu près constante à de l'indol dans les cultures en milieu peptoné, tandis que le bacille typhique n'en produit pas dans les mêmes conditions [KITASATO(1)]. Ajoutons cependant que ce dernier point a été contesté par PECKHAM; dans une communication faite en 1897, cet auteur dit avoir constaté la présence de l'indol dans les cultures de bacille d EBERTH en bouillon peptoné privé de toute trace de sucre; de l'avis de PECKHAM, ce fait se présente très rarement (2).

Parmi les méthodes de recherche de l'indol dont on dispose, la seule qui soit d'un emploi courant en bactériologie est la suivante : on se sert d'une culture en bouillon peptoné, ou de préférence en eau peptonée (3).

---

(1) KITASATO : Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, S. 515, 1889, cité par F. NEUFELD, in Handb. d. path. Mikr. de KOLLE u. WASSERMANN, Bd. II, S. 211, 1903.

(2) PECKHAM : Journ. of exper. Med. 1897, vol. II, p. 549; in Handb. d. path. Mikr. KOLLE, Bd. I, S. 97, 1903.

(3) ESCHERICH u. PFAUNDLER : Handb. d. path. Mikr. 1903, Bd. II, S. 361. — A. BESSON : Technique microb. et séroth. 1904, p. 504.

A 10 centimètres cubes de culture, on ajoute un centimètre cube d'une solution d'acide sulfurique pur, ou mieux encore d'une solution d'acide oxalique, comme le conseille LIEBREICH (1); s'il y a de l'indol, le liquide prendra une teinte variante du rose au rouge. Généralement on obtient déjà cette coloration au bout de 24 heures, mais parfois son apparition est beaucoup plus tardive.

Il arrive parfois que la culture, contenant de l'indol en faible quantité, traitée par le nitrite et l'acide, présente une teinte n'ayant pas toute sa netteté, quelquefois même, il se forme une coloration d'un rouge brun sale qui masque la couleur rouge et pourrait prêter à confusion; dans ce cas, ainsi que certains auteurs, PÖHL (2), MAASSEN (3), LOESENER (4), notamment, le recommandent, on agite la culture avec quelques centimètres cubes d'alcool amylique; après quelques instants de repos, l'alcool amylique se sépare, et prend la teinte caractéristique. Grâce à l'emploi de l'alcool amylique, le procédé par le nitrite et l'acide possède son maximum de sensibilité [ROSENFELD (5)] et permet parfois de déceler la présence de l'indol dans les cultures de colibacille au bout de 6 à 8 heures, mais alors la coloration est fort faible.

En 1901, EHRLICH (6) a décrit une nouvelle réaction colorante de l'urine, basée sur l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque.

L'étude de cette réaction a fait l'objet de nombreux travaux, CLEMENS (7),

$$C^6H^4 < \begin{matrix} CHO(1) \\ N < \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix} (4) \end{matrix}$$

(1) LIEBREICH : Berl. Klin. Woch. 1893, cité par FRIEDBERGER in Handb. d. path. Mikroorg., 1903, Bd. I, S. 508.

(2) PÖHL : *Ueber einige biologisch-chemische Eigenschaften der Mikroorganismen.* Berichte der chemische Gesellschaft 1886, in Handb. KOLLE, 1903, Bd. II, S. 363. B. coli von ESCHERICH.

(3) MAASSEN : Arb. Kais. Gesund. Amt, 1894, Bd. 9, S. 403, in Handb. KOLLE : *Typhus* von NEUFELD, 1903, Bd. II, S. 211.

(4) LOESENER : *Ueber das Vorkommen von Bakterien mit den Eigenschaften der Typhus-bazillen.* Arb. Kais. Ges. Amt., 1895; in Handb. KOLLE, 1903, Bd. II, S. 363; B. coli von ESCHERICH.

(5) FR. ROSENFELD : *Die Indolbildung beim hungernden Kaninchen.* Beitr. z. chem. Phys. und Path., 1904, Bd. 5, S. 83—94.

(6) P. EHRLICH : *Ueber die Dimethylamidobenzaldehydreaction.* (S. A.). Die medic. Woche, 15 April 1901.

(7) CLEMENS : *Zur* EHRLICH'*schen Dimethylamidobenzaldehydreaction.* Deutsche Arch. f. klin. Med., 1901, Bd. 71, S. 168—174.



von Koziczkowsky (1), K. Z. Villanen (2), Jaffé (3), Simonena (4), etc., et, néanmoins, on n'est pas encore fixé définitivement sur sa valeur clinique; on discute même toujours sur la nature des substances auxquelles est due cette réaction colorante [pour Neubauer (5) ce serait l'urobilinogène, pour Pröscher (6), un corps très voisin de la glucosamine].

Ehrlich a déjà constaté que l'aldéhyde paradiméthylamidobenzoïque donne des matières colorantes avec la phloroglucine, le phénylméthylpyrazolone et l'indol; à cette série s'ajoutent, depuis les travaux de Fr. Müller (7), O. Neubauer (8), A. Schmidt (9), l'acétylglycosamine, l'hémopyrrol, l'urobilinogène et le scatol.

D'autre part, Neubauer et Rohde (10) ont observé qu'en présence d'acides forts les substances albuminoïdes donnent également une matière colorante avec l'aldéhyde d'Ehrlich.

Rohde pense, que c'est le groupement aldéhyde du corps d'Ehrlich, qui, réagissant sur le groupement scatolaminoacétique des matières protéiques [ou indolaminopropionique d'Ellinger (11), tryptophane des auteurs (12)], formerait cette substance colorante.

---

(1) von Koziczkowsky : *Ueber den klinischen Wert der* Ehrlich'*schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion.* Berl. kl. Woch., 1905, S. 1029—1033.

(2) K. Z. Villanen : *La valeur de la réaction diméthylamidobenzaldehyde d'*Ehrlich *et ses rapports avec les autres chromoréactions de l'urine*, 1904, 13 Nov. p. 1539. — Rousski Vratch : *Le médecin russe*, dans Journ. de phys. et path. gén., t. 7, nº 2, p. 426, 1905.

(3) M. Jaffé : *Ueber das Verhalten des Paradiméthylaminobenzaldehyd im tierischen Stoffwechsel.* Zeitschr. f. phys. Ch., Bd. 43, S. 374, 1905.

(4) Simonena : *Contribution à l'étude de la réaction d'*Ehrlich. Gaceta medica Catalena, 15 Oct. 1904.

(5) O. Neubauer : *Ueber die Bedeutung der neuen* Ehrlich'*schen Farbenreaktion.* Münch. Med. Woch., 1903, nº 42, S. 1846.

(6) Pröscher : *Zur Kenntnis der* Ehrlich'*schen Dimethylamidobenzaldeydreaktion.* Zeits. f. phys. Chemie, 1901, Bd. 31, S. 520—526.

(7) Fr. Müller : Zeitschr. f. Biologie, Bd. 42, S. 562, 1904.

(8) Neubauer : L. c.

(9) A. Schmidt : *Ueber den Nachweis und die Bestimmung des Indols in den Fäzes mittels der* Ehrlich'*schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion.* Münch. Med. Woch., 1903, S. 721.

(10) E. Rohde : *Die Farbenreaktionen der Eiweisskörper mit p. Dimtehylaminobenzaldehyd und anderen aromatischen Aldehyden.* Zeitschr. f. phys. Ch., 1905, Bd. 44, S. 161—170.

(11) A. Ellinger : *Die Entstehung der Kynurensäure.* Zeitschr. f. phys. Ch., 1904, Bd. 43, S. 325—337.

(12) Consulter notamment : Nencki : Ber. d. d. chem. Ges. 1896, Bd. 28, S. 560. — F. Hopkins and W. Cole : *A contribution to the chemistry of proteids I. A preliminary Study of a hitherto undescribed Product of Tryptic Digestion.* Journ. of Phys., 1901, t. 27, p. 418. — Freund und Lebach : Ber. d. d. chem. Ges., 1903, Bd. 36, nº 2, S. 308. — Ellinger und Gentzen : Beitr. zur chem. Phys. und Path., 1904, 4. Bd., S. 171.

ROHDE se sert de l'aldéhyde d'EHRLICH pour déterminer la présence de substances albuminoïdes; cette réaction est, d'après lui, très sensible, et peut remplacer celle d'ADAMKIEWICZ.

SCHMIDT (1), BAUMSTARK (2), PLASKUDA (3), EINHORN et HUEBNER (4), ont employé l'aldéhyde d'EHRLICH pour la recherche de l'indol dans les fèces; EINHORN et HUEBNER ont même imaginé un procédé très simple pour doser, à l'aide de cette même aldéhyde, l'indol dans les fèces et l'urine.

La nouvelle réaction d'EHRLICH a reçu jusqu'à présent, comme on voit, de nombreuses applications; mais, à ma connaissance du moins, on ne l'a pas encore utilisée pour la recherche de l'indol en bactériologie.

Les expériences que j'ai entreprises à ce sujet semblent me prouver que l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pourrait rendre des services dans ce domaine et contribuer à établir la différenciation du colibacille d'avec le bacille typhique.

La technique qui m'a semblé être la meilleure est la suivante : on se sert d'une solution alcoolique à 4 % d'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque et d'un mélange de parties égales d'acide chlorhydrique pur et d'eau distillée; à 10 centim. cubes de culture en bouillon peptoné (5) ou en eau peptonée (6), on ajoute 1 centim. cube de la solution d'aldéhyde, après agitation, on additionne au liquide 2 à 3 centim. cubes de la solution acide, on agite de nouveau; il se produit, à ce moment, lorsqu'il y a de l'indol, une coloration variant du rose au rouge intense. Dès que la coloration a apparu, on agite avec 3 à 4 centim. cubes de chloroforme ou d'alcool amylique et on laisse reposer; après quelques instants, le chloroforme ou l'alcool amylique se sépare et prend une coloration rouge plus ou moins

---

(1) A. SCHMIDT : L. c.

(2) R. BAUMSTARK : *Verwertung der* EHRLICH'*schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion für eine quantitative Indolprobe in den Fäzes nebst Untersuchungen über die Eiweissfäulnis im Darme.* Arch. f. Verdauungskr., Bd. 9, S. 201—218, 1903. — R. BAUMSTARK : *Bestimmungen der Fäulnisprodukte im Urin und in den Fäzes mit Benutzung der* EHRLICH'*schen Aldehydreaktion.* Münch. Med. Woch. 1903, S. 722.

(3) O. PLASKUDA : *Ueber den Nachweis des Indols in den Fäzes mittels der* EHRLICH'*schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion.* Inaug. Dissert., Bonn, 1903.

(4) M. EINHORN und R. HUEBNER : *Kolorimetrische Bestimmung von Indol in Faeces und Harn vermittelst der* EHRLICH'*schen Dimethylaminobenzaldehydreaktion.* Festschrift von SALKOWSKI, 1904.

(5) Préparé d'après la formule décrite dans le Manuel de Bactériologie clinique de M. FUNCK, Bruxelles, 1901, page 12.

(6) D'après la formule de A. BESSON : *Technique microbiologique et sérothérapique,* 1904, p. 504.

intense. Cette matière colorante rouge est également soluble dans la dichlorhydrine et l'épichlorhydrine, ainsi que EHRLICH l'a établi, mais ces dissolvants ne me paraissent pas aussi recommandables.

Les cultures de colibacille donnent toujours cette réaction d'une façon très intense au bout de 14 à 18 heures, que la culture soit faite en bouillon peptoné, ou en eau peptonée.

Lorsque la vitalité de la bactérie est suffisante, on peut déjà obtenir la réaction après 5 à 7 heures de mise en culture; dans ce cas la coloration est plus intense dans les cultures en eau peptonée que dans celles en bouillon peptoné; au contraire, si on fait la réaction entre 14 et 18 heures, l'intensité de la coloration semble être la même dans les deux milieux.

Les cultures des bacilles typhique, paratyphiques Typ. A et Typ. B de SCHOTTMÜLLER, bacillus lactis aërogenes, bacillus typhoïdes Saarbrücken ne donnent jamais cette réaction; c'est-à-dire qu'il ne se forme aucune matière colorante rouge soluble dans le chloroforme ou l'alcool amylique(1).

L'addition de l'aldéhyde d'EHRLICH et de l'acide chlorhydrique à des tubes de bouillon peptoné ne contenant pas de microorganismes peut parfois produire une coloration d'un rouge brun sale, mais alors le chloroforme ou l'alcool amylique ne prend jamais la moindre teinte rose ou rouge.

Cette coloration brunâtre peut aussi survenir dans des cultures de colibacille ou de bacille typhique en bouillon peptoné et peut même parfois masquer la présence de l'indol dans les cultures peu âgées de colibacille; l'emploi du chloroforme ou de l'alcool amylique est indispensable, dans ces cas, pour reconnaître si la culture contient ou non de l'indol, car seule la matière colorante due à l'indol se dissout dans l'alcool amylique ou le chloroforme, en donnant à ces dissolvants une teinte rose ou rouge. Ces colorations brunâtres ne se produisent pas dans les cultures en eau peptonée

La coloration rouge du chloroforme ou de l'alcool amylique augmente en intensité pendant un certain temps, après le début de la réaction.

Le plus souvent, le liquide situé au dessus, si on a employé le chloroforme au-dessous, si on a employé l'alcool amylique, prend, après quelque temps, des teintes variées et plus particulièrement violacées; ces colorations, qui se produisent aussi bien dans les cultures de colibacille que dans celles de bacille typhique, n'ont guère d'importance pour la recherche de l'indol.

(1) Toutes les cultures ont été gracieusement mises à ma disposition par MM. JACQUÉ, assistant à l'Institut de Sérothérapie, et GENGOU, assistant à l'Institut Pasteur; qu'ils veuillent bien recevoir ici mes plus vifs remerciments pour leur extrême obligeance.



D'autre part, il peut arriver que dans les cultures de bacille typhique, le chloroforme, incolore d'abord, montre au bout d'un certain temps, une teinte jaune de faible intensité; ce fait n'a non plus pas d'importance.

La présence du bacille typhique dans les cultures de colibacille, n'empêche aucunement la réaction de l'indol au moyen de l'aldéhyde d'EHRLICH, et ne parait pas avoir d'influence sur la sensibilité de la réaction.

Les cultures doivent être faites en milieu peptoné; en effet, je n'ai jamais pu déceler, même après plusieurs jours, l'indol dans les cultures de colibacille en bouillon non additionné de peptone; d'ailleurs, plusieurs travaux [VOGES et PROSKAUER (1), IDE (2), FERMI (3), TAYLOR (4)], semblent démontrer que le colibacille ne produit jamais d'indol aux dépens des substances albuminoïdes proprement dites.

La présence de glucose, de lactose ou de nitrate dans les cultures de colibacille n'empêche pas la réaction de se faire, contrairement à ce qui a lieu dans la réaction classique de l'indol. [GORINI (5), SMITH (6), PECKHAM (7), SEELIG (8), BIENSTOCK BLEISCH (9)].

Les nitrites, au contraire, même en faible quantité, empêchent la réaction au moyen de l'aldéhyde d'EHRLICH, sans distinction du milieu de culture; mais, si la quantité d'indol est très forte par rapport à celle des nitrites, la coloration apparaît quand même, mais son intensité est affaiblie.

Il est probable, que c'est à cause de la grande proportion des nitrites dans les cultures de vibrion du choléra, que la réaction par l'aldéhyde d'EHRLICH, échoue le plus souvent.

Presque toujours, après un certain temps, il se forme au niveau de la zône de contact du chloroforme ou de l'alcool amylique avec le milieu de

---

(1) VOGES u. PROSKAUER : Zeitsch. f. Hyg. u. Inf., 1898, Bd. 28, S. 20, in Handb. KOLLE, Bd. I, S. 96; 1903. — E. GOTSCHLICH : *Morphol. u. Biol.*

(2) IDE : *Anaérobiose du bacille commun de l'intestin et de quelques autres bactéries.* La Cellule, 1891, in Handb. KOLLE, 1903. Bd. II, S. 361. — ESCHERICH : *Bact. coli.*

(3) FERMI : In Handb. KOLLE, 1903, Bd. II, S. 361.

(4) TAYLOR : *Ueber Eiweisssfaltung durch Bacterien.* Zeitschr. f. phys. Ch., 1902, Bd. 36, S. 486—492.

(5) GORINI : Centr. f. Bakter., I, Abt., Bd. 13, S. 791, 1893.

(6) SMITH : Journ. of exper. Med., 1897.

(7) PECKHAM : In ibd.

(8) SEELIG : VIRCHOW's Arch., Bd. 146; in Handb. KOLLE, Bd. I, S. 508, 1903.

(9) BLEISCH : Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14, 1893; in Handb. KOLLE, Bd. I, S. 508, 1903.



culture, une légère précipitation de flocons blanchâtres; ceux-ci apparaissent qu'il y ait ou non de l'indol; ce fait n'a aucune importance.

D'après ROSENFELD (1), la réaction de l'indol, au moyen du nitrite et l'alcool amylique, permettrait de déceler l'indol dans une solution aqueuse à la dilution de 1 : 1,000,000 à 1 : 1,200,000; en se servant de l'aldéhyde d'EHRLICH, on obtient encore, selon cet auteur, une réaction nette, mais à la dilution de 1 : 400,000 à 1 : 500,000 seulement.

Dans les expériences comparatives faites avec des cultures de colibacille, j'ai toujours constaté la présence de l'indol au bout du même laps de temps, tant au moyen de l'aldéhyde d'EHRLICH, et du chloroforme ou de l'alcool amylique, qu'au moyen du nitrite et de l'alcool amylique; toutefois la teinte obtenue par le premier procédé est plus intense que par le dernier.

En résumé, l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque, d'après la technique proposée, permet de reconnaître la présence de l'indol dans les cultures de colibacille, au plus tard après quinze heures, et bien souvent même beaucoup plus tôt.

Cette nouvelle réaction est, certes, au moins aussi sensible que la réaction classique de l'indol, encore, faut-il, outre le nitrite et l'acide, employer l'alcool amylique.

Je pense donc, que l'emploi de l'aldéhyde d'EHRLICH pour la recherche de l'indol peut rendre des services dans la différenciation du colibacille d'avec le bacille typhique.

Ce réactif me paraît susceptible d'autres applications en bactériologie, par exemple, pour la recherche du scatol; j'ai, en effet, observé que la coloration bleue que ce corps donne avec l'aldéhyde d'EHRLICH peut aussi être produite dans des milieux de culture peptonés, en suivant la technique indiquée pour la recherche de l'indol. Je poursuis des expériences à ce sujet, ainsi que sur la recherche de l'indol dans les cultures de diverses espèces bactériennes.

Je ne puis terminer sans adresser à Monsieur le professeur JACQUES, directeur de l'Institut de thérapeutique, où il m'a été permis de travailler, mes plus vifs remerciments pour les conseils, qu'il a bien voulu me donner au cours de ces expériences.

J'adresse également tous mes remercîments à M. le Dr ZUNZ, et M. le Dr FUNCK, directeur de l'Institut de sérothérapie qui ont bien voulu mettre à ma disposition tous les renseignements bibliographiques nécessaires.

(1) FR. ROSENFELD : l. c.



AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT MÜNCHEN.
DIREKTOR : PROF. H. v. TAPPEINER.

Ueber die Wirkungen von Fluoreszeïn und Fluoreszeïn-Derivaten im Lichte und im Dunkeln.

VON

A. JODLBAUER UND G. BUSCK.

Beim Versuche einer therapeutischen Verwendung der photodynamischen Wirkung fluoreszierender Stoffe bei Hauterkrankungen (Literatur über Photodynamie siehe vorhergehende Abhandlung über Akridin) wurden von Professor v. TAPPEINER in erster Linie Körper aus der Fluoreszeïnreihe, insbesondere das Eosin und das Erythrosin, ins Auge gefasst, da dieselben auf Zellen wie auch auf Enzyme und Toxine sehr stark photodynamisch wirken und ihrer Anwendung nichts im Wege zu stehen schien, da sie in den Handbüchern der Toxikologie schlechtweg als ungiftig bezeichnet werden. Weitere Angaben konnten wir nicht finden. Es schien uns aber notwendig in Verfolgung der photodynamischen Wirkungen im Organismus über die *Giftigkeit dieser Stoffe,* ihr *Verweilen im Blute,* ihre *Ausscheidung* u. s. w. näheres zu erfahren. Wir haben in dieser Richtung Versuche angestellt und wollen in Folgendem darüber berichten. Eine kurze chemische Betrachtung sei vorausgeschickt : Das Fluoreszeïn

$$O < \begin{matrix} C_6H_3OH \\ C_6H_3OH \end{matrix} > C < \begin{matrix} C_6H_4 \\ O \end{matrix} > CO$$

entsteht bekanntlich durch Erhitzen von 1 Mol. Phtalsäure und 2 Mol.

Resorzin (von BAEYER) $C_6H_4(CO)_2O+2C_6H_4(OH)_2=C_{20}H_{12}O_5+2H_2O$.
Seine Konstitutionsformel dürfte sein :

```
          H       H
          C   O   C
         / \ / \ / \
    OH-C   C   C   C-OH
       |   |   |   |
     H-C   C   C   C-H
         \ / \ / \ /
          C   C\  C
          |   | O |
          H   C  \H
             / \ CO
          H-C   C
            |   |
          H-C   C-H
             \ /
              C
              H
```

Die bekannte Fluoreszenz des Körpers hängt von dem zwischen den beiden Benzolkernen gelagerten Pyronring ab (R. MEYER). Der in Wasser unlösliche Körper löst sich leicht in ätzenden und kohlensauren Alkalien und bildet Salze. Das Natrium und Kaliumsalz führt den Namen Uranin. Es können nun die Wasserstoffe sowohl des Phtalsäurerestes wie des Resorzinrestes im Fluoreszeïn durch Halogene (Cl, Br, J) ersetzt werden. Das in dieser Abhandlung oftmals erwähnte Di- u. Tetrachlorfluoreszeïn ist im Phtalsäurerest substituirt. Dichlorfluoreszeïn :

$$O<{C_6H_3OH \atop C_6H_3OH}>C<{C_6H_2Cl_2 \atop O}>CO;$$

Tetrachlorfluoreszeïn :

$$O<{C_6H_3OH \atop C_6H_3OH}>C<{C_6Cl_4 \atop O}>CO$$

das Di- und Tetrabromfluoreszein sowie das Di- und Tetrajodfluoreszeïn im Resorzinreste z. B. Tetrabromfluoreszeïn :

$$O<{C_6HBr_2OH \atop C_6HBr_2OH}>C<{C_6H_4 \atop O}>CO$$

Bei Dichlortetrabromfluoreszeïn und Tetrachlortetrabromfluoreszeïn sind die Brome im Resorzinrest die Chlore im Phtalsäurerest enthalten; analog sind Dichlortetrajod- und Tetrachlortetrajodfluoreszeïn gebaut.

Ebenso wie die Halogene können im Resorzinreste auch Nitrogruppen an Stelle der Wasserstoffatome treten.

Alle diese substituirten Fluoreszeïne bilden mit Alkalien Salze. Das Kalium- oder Natriumsalz des Tetrabromfluoreszeïns hat den Namen Eosin, das des Tetrajodfluoreszeïns Erythrosin, die Dichlor- und Tetra-

chlor- Tetrabromfluoreszeïnsalze heissen Phloxine, die Dichlor- und Tetrachlor- Tetrajodfluoreszeïnsalze Rose bengale.

Bei den in Folgendem mitgeteilten Versuchen sind stets die Natriumsalze dieser Körper verwendet worden.

Die Fluoreszeïnsalze sowie die Halogenderivate fluoreszieren und zwar sehr stark das Fluoreszeïn, stark die gechlorten Fluoreszeïne, mässig die gebromten, sehr schwach die gejodeten, nur im Sonnenlichte mit Hilfe der Linse die Phloxine und Rose bengale. Nicht merklich fluoresziert das Tetranitrofluoreszeïn. Da alle fluoreszierenden Körper aus dieser Reihe im Lichte photodynamisch wirken, können Tierversuche, will man letztere Wirkung ausschliessen, nur im Dunkelzimmer angestellt werden. Es ist daher nötig stets von Dunkel- und Lichtversuchen zu sprechen. Erstere werden uns nur die Pharmakodynamik zeigen, letztere die Pharmakodynamik + Photodynamie.

I. Versuche an niederen Organismen.

Wir wollen mit einem zusammenfassenden Referate über die *Wirkung* verschiedener Fluoreszeïnderivate *auf Paramaecien* beginnen (1). Die Versuche sind sogenannte Tropfenversuche: Ein Tropfen der Lösung wird auf dem Deckgläschen mit einem Tropfen Paramaecienkultur gemischt und das Gemenge in eine feuchte Kammer (auf Objektträger aufgekitteter Glasring) gehängt. Die folgende Tabelle zeigt die höchsten Konzentrationen, in welchen die Paramaecien im *Dunkeln* 24 Stunden am Leben bleiben. In der dritten Rubrik sind die Giftigkeitswerte eingetragen, bezogen auf Fluoreszeïn (dessen Giftigkeit = 1 gesetzt).

KÖRPER (Natriumsalze)	DIE HÖCHSTEN KONZENTRATIONEN bei denen P. im Dunkeln 24 St. leben	GIFTIGKEIT (die des Fluoreszeïn = 1 gesetzt)
Fluoreszeïn	1 : 500	1
Dichlorfluoreszeïn	1 : 1000	2
Dibromfluoreszeïn	1 : 1000	2
Dijodfluoreszeïn	1 : 2000	4
Tetrachlorfluoreszeïn	1 : 2000	4
Tetrabromfluoreszeïn	1 : 2000	4
Tetrajodfluoreszeïn	1 : 4000	8
Dichlortetrabromfluoreszeïn	1 : 4000	8
Dichlortetrajodfluoreszeïn	1 : 30000	60
Tetrachlortetrajodfluoreszeïn	1 : 50000	100

(1) Ausführliche Protokolle sind enthalten in « *Ueber die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Protozoen und Enzyme* » von H. v. TAPPEINER und A. JODLBAUER. Deutsch Arch. f. klin. Med. Bd. 80, p. 432.



Hieraus ersicht man, dass die Wirkung ansteigt, proportional der Anzahl der substituierten Wasserstoffatome, dass sie aber auch ansteigt von den Chlor- zu den Brom- zu den Jodderivaten. Ganz andere Weite ergeben die Körper *im zerstreuten Tageslichte.* Wir wollen, um hievon ein Bild zu geben, die Konzentrationen angeben, in denen die Paramaecien im zerstreuten Tageslichte nach 5—10 Stunden sterben. In der letzten Rubrik der folgenden Tabelle ist das Verhältnis der Wirkung der einzelnen Derivate zu dem des Fluoreszeïn Na eingetragen (wobei die Wirkung des Fluoreszein Na = 1 gesetzt ist).

KÖRPER (Natriumsalze)	KONZENTRATION in der nach 5—10 St. Tod eintritt	RELATIVE WIRKUNGSWERTE
Fluoreszeïn	1 : 8000	1
Dichlorfluoreszeïn. . . .	1 : 30000	4
Dibromfluoreszeïn. . . .	1 : 40000	5
Dijodfluoreszeïn	1 : 50000	6
Tetrachlorfluoreszeïn . . .	1 : 8000	1
Tetrabromfluoreszeïn . . .	1 : 50000	6
Tetrajodfluoreszeïn . . .	1 : 120000	15
Dichlortetrabromfluoreszeïn.	1 : 400000	50
Dichlortetrajodfluoreszeïn .	1 : 2000000	250
Tetrachlortetrajodfluoreszeïn	1 : 6000000	750

Wiederum steigt die Wirkung an mit der Anzahl der substituierten Wasserstoffatome, wiederum von den Chlor- zu den Brom- zu den Jodderivaten. Viel wesentlicher erscheint uns das von H. v. Tappeiner erkannte und hervorgehobene Verhältnis, in dem Wirkung und Fluoreszenzhelligkeit zu einander stehen. Sie stehen zu einander in umgekehrtem Verhältnis. v. Tappeiner machte den Wahrscheinlichkeitsschluss, dass die Wirkung um so stärker ist, je weniger diese Körper Fluoreszenzlicht ausstrahlen.

Das nicht mehr fluoreszierende Tetranitrofluoreszeïn hat keine photodynamische Wirkung mehr. Die unterste toxische Grenze für diesen Körper ist im Lichte wie im Dunkeln 1 zu 1200. Dies ist eine wesentliche Stütze für die Annahme des Zusammenhangs der Fluoreszenz mit der Photodynamie.

Rhizopoden (Amoeba proteus) verhalten sich wohl wie die Paramaecien, wenigstens für Fluoreszeïn-Natrium und Eosin ist die Uebereinstimmung nachgewiesen. In Fluoreszeïn-Natrium 1 : 500 und Eosin 1 : 2500 leben die Tiere über 24 Stunden im Dunkeln. Im Lichte dagegen nehmen sie in Fluoreszeïn-Natrium 1 : 2000 und Eosin 1 : 20000 nach 3 Stunden Kugelform an, woran sich sehr bald ihr Zerfall anschliesst.

Das gleiche gilt für eine untersuchte *Flagellatenart :* Bodo saltans, die von Professor EMMERICH uns zur Verfügung gestellt wurde.

Ebenso wie diese niederen Tiere verhalten sich nach J. JAKOBSOHN auch *die Zellen höherer Organismen.* Flimmerepithelien der Rachenschleimhaut des Frosches leben in Eosin 1 : 1000 über 24 Stunden im Dunkeln, im Hellen dagegen sterben sie nach za. 4 Stunden.

II. Versuche an Kaltblütern.

Wir gehen nun über zu den Versuchen an Fischen und Fröschen. Mit den *Fischen* (Bitterling, Rhodeus amarus) haben wir vergleichend toxikologische Versuche *im Dunkeln* angestellt, deren Ergebnisse folgende Tabelle zeigt :

Konzentration in %	Fluoreszeïn Na	Tetrachlorfl. Na	Tetrabromfl. Na	Tetrajodfl. Na	Tetrachlortetrabromfl. Na	Tetrachlortetrajodfl. Na
0,5	+ 6 h.	+ 5 1/2 h.	+ 2 h.	+ 15′	—	—
0,2	+ 7 h.	+ 8 h.	+ 7—8 h.	+ 1 h.	—	=
0,1	+ 12 h.	+ 12 h.	+ 10 h.	+ 1 1/2 h.	+ 1 h.	+ 1 h.
0,07	+ 36 h.	+ 26 h.	+ 24 h.	+ 2 h.	—	—
0,05	lebend nach 3 × 24 h.	lebend nach 3 × 24 h.	lebend nach 3 × 24 h.	lebend nach 3 × 24 h.	+ 3 1/2 h.	+ 3 h.
0,02					+ 7 h.	+ 5 h.
0,01					+ 12 h.	+ 6 h.
0,005					lebend nach 3 × 24 h.	+ 24 h.
0,002						lebend nach 3 × 24 h.

Die Toxizität der einzelnen Derivate für Fische ist also proportional der für Paramaecien.

Charakteristische Vergiftungserscheinungen fehlen; die Tiere schwimmen an der Oberfläche und schnappen nach Luft; später nehmen sie Seitenlage an; die Kiemenbewegungen werden langsamer und sistieren schliesslich.

Eine Gesamtfärbung der Oberfläche der Tiere tritt nicht ein. Nur die Zellen, die der Abstossung nahe sind (periphere Zellen, insbesondere an den Flossen) zeigen Tingierung. Beginnt die Abstossung, so hängen die gefärbten Zellen wie Lamellen an den Tieren herab. Diese Abstossung findet im *zerstreuten Lichte* (wolkenloser Tag) intensiver statt, als im Dunkeln. Im Übrigen zeigen die Tiere im Lichte wie im Dunkeln die gleichen Vergiftungserscheinungen; nur treten alle Symptome im Lichte rascher ein wie auch der Tod. Selbst Lösungen, in denen die Fische im

Dunkeln über 8 Tage, ohne toxische Erscheinungen zu zeigen, sich aufhalten, töten im Lichte. So

Fluoreszeïn Na	in 0,03	%	nach	56 h.	Belichtung
Tetrachlorfluoreszeïn Na . . .	» 0,03	»	»	62 h.	»
Tetrabromfluoreszeïn Na . . .	» 0,02	»	»	22 h.	»
Tetrajodfluoreszeïn Na	» 0,01	»	»	15 h.	»
Tetrachlortetrabromfluoreszeïn Na	» 0,005	»	»	36 h.	»
Tetrachlortetrajodfluoreszeïn Na .	» 0,002	»	»	12 h.	»

Bei diesen Lichtversuchen ist es notwendig, um möglichst viel Licht zur Einwirkung gelangen zu lassen, sehr schmale Gläser (2 cm. Durchmesser, 10 cm. Länge u. 20 cm. Höhe) zu verwenden; denn sonst würde, wenn die Fische sich nicht in nächster Nähe der Glaswandung hielten, eine Licht-Substanzwirkung nicht zu Stande kommen können, da das Licht bevor es auf die Fische träfe, eine dicke Schicht der Lösung zu durchwandern hätte und gerade die wirksamen Strahlen hiedurch absorbiert würden.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche im Lichte könnte man den Schluss ziehen, dass ebenso wie einzelne Zellen ganze Tiere photodynamisch beeinflussbar sind. Doch ist dagegen einzuwenden, dass die Wirkung keine allgemeine zu sein braucht, sondern eine lokale sein kann, indem sie auf Schädigung der zarten Kiemenepithelien beruht, ähnlich wie JAKOBSOHN die Schädigung des Flimmerepithels des Frosches durch photodynamische Stoffe nachgewiesen hat. Der Tod träte dann nur durch diese lokalen Wirkungen ein.

Für *Frösche* ist bei subkutaner Injektion die tötliche Dosis im Dunkeln für Fluoreszeïn Na und für Tetrafluoreszeïn Na 1,8 pro Kilo, für Tetrabromfluoreszeïn Na. 0,95, für Tetrajodfluoreszeïn Na 0,9, für Floxin und Rose bengale 0,5.

Bald nach der Injektion erscheinen Haut- und Schleimhäute in derselben Farbe, die injiziert wurde. War der Farbstoff stark fluoreszierend, so fluoreszieren auch die Augen; das tritt insbesonders schön hervor bei Fluoreszeïn und Tetrabromfluoreszeïn. Es ist diese Erscheinung benützt worden zur Diagnose des Scheintodes beim Menschen; denn sie tritt natürlich nur auf, so lange noch der Blutkreislauf besteht und Resorption stattfindet(1).

---

(1) ICARD und ALBANI: Giornale di Med. legale 1897, Heft 4. Ferner: ICARD: Journ. des Practiciens 1905, N° 15. Subkutane Injektion von 8—10 c.c. prozentiger Fluoreszinlösung in Natrium carbonicum. Da Fluoreszin farblos ist, dürfte eine Verwechslung mit Fluorescein vorliegen und es sich wohl um letzteres handeln.



Die toxischen Erscheinungen sind für alle Körper ziemlich gleich, 1/4—1/2 Stunde nach der Injektion werden die Bewegungen langsam und müde; nach einer weiteren Viertelstunde wird die Rückenlage ertragen, und allmählich erlöschen die willkürlichen Bewegungen. Die Lähmung ist zentral, da direkte elektrische Reizung des Nerven mit dem Induktionsapparat Kontraktion des Muskels auslöst. Doch fällt hiebei die sehr leichte Ermüdbarkeit auf, (welche entweder auf Einwirkung auf die Nervenendigungen oder auf die Muskeln beruht). Wird in diesem Stadium das Herz frei gelegt, beobachtet man, dass der Ventrikel bei der Diastole sich nur sehr unvollständig mit Blut füllt, die Kontraktionen werden immer langsamer und ziemlich gleichzeitig mit dem Stillstand der Atmung hört auch das Herz zu schlagen auf.

III. Versuche an Warmblütern.

Für *Mäuse* ist die tötliche Dosis *im Dunkeln* von Fluoreszeïn-Natrium und Tetrachlorfluoreszeïn-Natrium 0,6 pro Kilo Körpergewicht, von Eosin 0,45, von Erythrosin 0,4, von Floxin und Rose bengale 0,3 bei subkutaner Injektion 2 %-Lösungen. Diese Konzentration führt nur dann zu örtlichen Erscheinungen (trockene Nekrose) wenn an ein- und derselben Stelle mehr als 0,3 c.c. injiziert wird.

Schon durch die Hälfte der oben angegebenen Dosen erscheinen Haut und Schleimhäute nach 5—10 Minuten stark gefärbt, ohne dass toxische Erscheinungen wahrnehmbar sind, falls die Versuche im Dunkeln angestellt werden.

Stehen aber die mit Eosin injizierten Tiere *im Lichte* (Sonnenlichte) so treten sehr merkwürdige Veränderungen auf, die schon O. Raab beobachtet und beschrieben hat. Injizierte er Eosin 0,2—0,45 gr. pro Kilo Körpergewicht und setzte die Mäuse der Sonne aus, wobei die Wärmestrahlen durch konzentrierte Kupfersulfatlösung abfiltriert waren, so trat nach 2 Tagen eine trockene Nekrose der Ohren auf, die bei Belichtung allein nie zur Beobachtung kam. Wir haben Raab's Versuche nachgemacht und bei subkutanen Injektionen am Bauche mit 0,2—0,4 gr. Eosin resp. 0,1—0,2 gr. Erythrosin pro kgr. vollauf bestätigen können. Injiziert wurden die Tiere subkutan am Bauche mit 0,2—0,4 gr. pro Kilo. Zur Ausschaltung der Wärme- und der chemischen Strahlen benutzten wir Glaswannen von 3,5 mm. Wandstärke die mit einer angesäuerten 7 %-Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydul in 5,4 cm. Höhe angefüllt waren. Dieser Filter absorbiert die infraroten Strahlen bis 1,2 % (Zsigmondy). Ausser den Ohrennekrosen beobachteten wir aber noch

andere Symptome. Wurden die Tiere nach 2-tägiger Sonnenbelichtung weiter beobachtet, so sah man, insbesonders am Kopf, dann aber auch am Rücken ein stellenweises Ausfallen der Haare, mit oder ohne Auftreten von Hautschorfen, wohl je nach der Intensität der Belichtung. Ausserdem sind die Augenlider geschwellt, und in einzelnen Fällen durch Sekret gänzlich verklebt. Bei den Dunkeltieren fehlten diese Symptome stets. Bei den mit 0,07 gr. Rose bengale pro Kilo Tier subkutan injizierten und belichteten Mäusen und Ratten wurde ausserdem starker Exophthalmus beobachtet, der bei den im Dunkeln gehaltenen Tieren fehlte. Derselbe ist also ebenfalls als photodynamische Erscheinung aufzufassen.

Für *Meerschweinchen* ist die relative tötliche Dosis 1/3 niedriger als für die Mäuse. Auch scheint ihre Haut gegen subkutane Injektion empfindlicher zu sein. Bei subkutaner Injektion von 1 c.c. einer 1 %-Lösung erscheint die Injektionsstelle etwas infiltriert, bei 1 c.c. einer 3 %-Lösung treten trockene, bei 1 c.c. einer 5 %-Lösung nässende Nekrosen auf, gleichgültig ob die Tiere im Lichte oder im Dunkeln gehalten werden.

Die *Versuche an Kaninchen* wurden zu dem Zwecke gemacht, um Auskunft zu erhalten über die Wirkung nicht tötlicher Dosen, über das Verweilen der Stoffe im Organismus und ihre Ausscheidung.

Intravenöse Injektionen von 0,05 gr. pro Kilo Körpergewicht Fluoreszeïn-Natrium und seiner Derivate rufen eine *scheinbare Totalfärbung der Haut und Schleimhäute* hervor. Bei intraperitonealer Injektion ist dieselbe etwas schwächer Bei subkutaner Applikation sind hiezu grössere Mengen 0,07—0,1 gr. pro Kilo nötig. Per os rufen selbst 0,2 gr. pro Kilo keine deutliche Färbung hervor. Anfänglich schien es uns, als läge eine echte Gewebefärbung vor. Dass das nicht der Fall ist, beweist die mikroskopische Untersuchung einerseits, das rasche Verschwinden der Farbe anderseits. Letzteres erfolgt gleichzeitig mit dem Verschwinden der Farbe aus dem Blutplasma. Das ist beweisend dafür, dass die scheinbare Hautfärbung nur vom gefärbten Plasma des Blutes und der Lymphe herrührt.

Bei subkutanen Injektionen ist die Färbung an der Injektionsstelle eine *wirkliche Gewebefärbung*. Ebenso werden Epidermiszellen gefärbt nach intravenöser Injektion, wenn dieselben vorher durch irgend einen Eingriff geschädigt wurden. Wir sahen das an den Hautpartien, die vor dem Versuche mit Calciumsulfhydrat enthaart waren, insbesonders da, wo Calciumsulfhydrat länger liegen blieb und die Epithelzellen dadurch stärker schädigte. Hiebei verschwindet die Farbe aber nicht gleichzeitig mit der Entfärbung der Gesammtoberfläche, sondern hält wochenlang an. Dieses höchst merkwürdige verschiedene Verhalten normaler und in irgend

einer Weise geschädigter Epithelzellen gegenüber Fluoreszeïn-Natrium ist den Augenärzten lange bekannt. 1888 hat STRAUB(1) diesen Körper anempfohlen, um Epitheldefekte der Hornhaut und Konjunctiva durch die Färbung zu erkennen. GROENOUW(2) hat diese auswählende Färbekraft des Fluoreszeïn-Na auf defekte Zellpartien näher studiert. Er setzte auf Kaninchenhornhaut einen Defekt, nahm das Auge heraus und untersuchte im frischen Zustand die Rasiermesserschnitte. Hauptsächlich das blossgelegte Bindegewebe war gefärbt, sowohl das die Wunde unmittelbar umgebende, als auch im schwächeren Grade das benachbarte. Von Epithelzellen waren nur die dem Defekt zunächst liegenden Zellen gefärbt. Er schloss daraus, dass die Resorption des Fluoreszeïn-Na durch die zwischen den Epithelzellen liegenden Saftkanälen vor sich geht und dass normal nur Bindegewebe gefärbt wird, Epithelzellen aber nur dann, wenn sie in irgend einer Weise geschädigt sind z. B. durch Traumen. VON HIPPEL zeigte sodann, dass auch dann eine Grünfärbung auftritt, wenn die oberflächliche Schichte intakt und nur die tieferen Hornhautschichten erkrankt sind.

Nach BIHLER(3) wird die Färbung so gemacht, dass in den Konjunktivalsack des kokaïnisierten Auges ein Tropfen einer 5 %-Lösung von Fluoreszeïn-K. mit 1—2 % Soda gebracht wird. Der Sodazusatz soll die Diffusionsfähigkeit des Fluoreszeïns bedeutend erhöhen. Nach einer 1/2 Minute tritt nach Abspülen mit Borsäure am veränderten Endothel eine deutliche Grünfärbung auf. Bei intakten Hornhautgewebe verfliessen bis zum ersten Auftreten farbiger Flecken etwa 15 Minuten. Das Kokaïnisieren ist deshalb zweckmässig, da nach BELLARMINOW(4) Kokaïn den Diffusionskoefficienten der Hornhaut für Fluoreszeïn verdreifacht. Wir haben dieses Verhalten des Kokaïns nicht nachgeprüft.

Ausser der Färbung treten bei *Dunkelversuchen* durch intravenöse oder subkutane Injektion von 0,1 gr. pro Kilo Körpergewicht der verschiedenen Fluoreszeïnderivate keine sichtbaren Veränderungen auf. Nur der Blutdruck fällt bald nach der intravenösen Injektion ab : so bei Eosin 0,1 gr. pro Kilo Tier von 112 mm. Hg. auf 86, bei Erythrosin gleicher Konzentration von 107 auf 72, bei Eosin 0,13 gr. pro Kilo von 122 auf 68. Kompression der Aorta abdominalis führt zu Blutdruck-

(1) STRAUB : *Eene kleurstof als hulpmiddel voor de diagnostiek van Hoornvliesaandoeningen.* Nederl. Tijdschr., p. 317, 1888.

(2) GROENOUW : Archiv f. Augenheilkunde, 1890.

(3) W. BIHLER : Münchener med. Wochenschr., 1899, p. 1045.

(4) BELLARMINOW : Arch. f. Ophthalmologie, 1892, cit. nach BIHLER.

steigerung, jedoch nicht bis zur Norm. Es dürfte sich hierbei also um eine Einwirkung auf die motorischen Apparate des Herzens, sowie um Gefässerweiterung handeln. Nach einigen Stunden ist der Blutdruck wieder normal. Die mit Phloxin und Rose bengale 0,1 gr. pro Kilo Körpergewicht injizierten Tiere verweigern meist 1—2 Tage die Nahrungsaufnahme.

. *Das Verweilen des Fluoreszeïn-Na und seiner Derivate im Plasma* ist für die einzelnen Körper ziemlich übereinstimmend. Um die Mengenverhältnisse festzustellen, wurde den Tieren nach bestimmter Zeit Blut entnommen und nach der Koagulation im Serum der Gehalt an Farbstoff kolorimetrisch bestimmt Bei intravenöser Injektion von 0,2 gr. pro Kilo Tier Fluoreszeïn-Na und Eosin findet sich im Serum nach 4 Stunden 0,037—0,04 %, nach 10 Stunden 0,01 %, nach 24 Stunden nur mehr Spuren; bei solcher von 0,1 gr. pro Kilo Tier nach 4 Stunden 0,005, nach 10 Stunden 0,002.

Bei intraperitonealer Injektion von 0,2 gr. Eosin pro Kilo Tier fand sich nach 4 Stunden 0,02 %, von 0,1 gr. pro Kilo Tier ebenfalls nach 4 Stunden 0,0025 %.

Bei subkutaner Injektion von 0,1 gr. Eosin pro Kilo Tier war der Gehalt im Serum nach 4 Stunden 0,001 %.

Bei Darreichung von 0,2 gr. pro Kilo Tier per os fanden sich im Serum nach 4 Stunden wie nach 20 Stunden nur Spuren.

Nur Phloxin (1) und Rose bengale verbleiben im Blute länger. Bei Rose Bengale 0,1 gr pro Kilo Tier intravenös gegeben, war der Gehalt im Serum nach 3 Stunden 0,05 %, nach 14 Stunden 0,04 %, nach 24 Stunden 0,025 %; nach 38 Stunden fanden sich noch Spuren.

Die Ausscheidung im Harne beginnt schon 4—5 Minuten nach der Injektion Sie dauert sehr lange an. Während im Plasma 24 Stunden nach der Eosindarreichung nur mehr Spuren des Körpers sich finden, erscheint bei Injektion von 0,1 gr. pro Kilo Tier im Harne 14 Tage lang Eosin, bei Injektion von 0,2 gr. über 3 Wochen. Die Grösse der Ausscheidung im Harne ist nicht ganz konstant. Die Bestimmung ist auch nicht fehlerfrei durchzuführen. In niedergestellten Harnen geschah sie nach dem Filtrieren des Harnes kolorimetrisch, wobei Farbstoff stets verloren geht, indem er teils an den Sedimenten fest haftet (insbesonders bei Phloxin), teils das

(1) Phloxin ist von BIRCH-HIRSCHFELD (Arch. f. Hyg. Bd. VI, p. 341) anempfohlen worden zur Färbung lebender Bakterien. — O. SILBERMANN benutzte Phloxinlösungen intravenös um Kapillarverstopfungen demonstrieren zu können; die Partien, deren Gefässe verlegt sind, bleiben ungefärbt (Virchow's Arch., Bd. 117, Heft 2, p. 288).

Filter inbibierte. Bei hochgestellten Harnen oder wenn sich nur sehr wenig Farbstoff im Harne findet, führt diese einfache Anordnung nicht zum Ziele. Wir haben folgendes Verfahren ausgearbeitet :

Nach Ansäuren des Harnes mit Salzsäure wird mit Aether ausgeschüttelt, wobei die freien Farbstoffsäuren in letzteren quantitativ übergehen. Dann wird der Aether abzentrifugiert, abgehoben und mit schwacher Lauge ausgeschüttelt; die Farbstoffsäuren gehen dann als Salze wiederum quantitativ in das Wasser über. Man kann auf diese Weise den im Harne verteilten Farbstoff stark konzentrieren.

So fanden wir bei einem Kaninchen von 2500 gr. Körpergewicht, das 0,5 gr. Fluoreszeïn-Natrium intravenös erhalten hatte, im Harne wiederum 0,42 gr., bei einem anderen Tiere von 2600 gr., das 0,52 gr. Eosin ebenfalls intravenös erhalten hatte, 0,421 gr.

Bei einem mit Erythrosin injizierten Tiere fanden wir nur za. die Hälfte im Harne wieder. Auch dauerte die Ausscheidung kürzer an. Ebenfalls kurz andauernd ist sie bei Tetrachlortetrabromfluoreszeïn und ganz fehlt sie bei Tetrachlortetrajodfluoreszeïn.

Bei intravenöser und subkutaner Injektion letzteren Körpers, der bekanntlich ohne Zuhilfenahme von Linse nicht fluoresziert, fand sich 4 Tage lang im Harne nur ein stark fluoreszierender Stoff wieder. Sein Absorptionsstreifen entsprach dem des Fluoreszeïns, und wir glauben den Körper als solches ansprechen zu dürfen. Es müsste somit im Organismus ein Absprengen der Halogene stattgefunden haben.

Wohl denselben intensiv grasgrün fluoreszierenden Körper beobachtete der eine von uns (J) auch im Harne eines Hundes, der mit Eosin per os gefüttert war. Er blieb aus, wenn Eosin in Glutoidkapseln, die erst in den unteren Partien des Dünndarmes sich lösten, dargereicht wurde, so dass eventuell die Säure des Magens bei dieser Umwandlung eine Rolle spielte.

Ausgehend von der Tatsache, die einer von uns (Busck) fand, dass Eosin in Serum bei Zusatz von kohlensauren Natrium leichter durch Membranen diffundiert, als ohne solchen Zusatz, versuchten wir, ob nicht auch das Tetrachlortetrajodfluoreszeïn, wenn es in alkalischer Lösung dargereicht wird, durch die Niere zur Ausscheidung kommen kann. Wir gaben deshalb einem Tiere intravenös Tetrachlortetrajodfluoreszeïn gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, einem anderen Tiere das gleiche in isotonischer Lösung von kohlensaurem Natron. Ausserdem erhielt das erste 50 c.c. Wasser per os, das zweite 50 c.c. 4 %-Lösung von Natrium bicarbonicum. Bei beiden Tieren aber erschien im Harne kein Tetrachlortetrajodfluoreszeïn.

Diese sehr lange anhaltende Ausscheidung des Fluoreszeïns und seiner Derivate im Harne führte zu der notwendigen Annahme, dass an bestimmten Stellen des Körpers diese Stoffe sich deponieren. Töteten wir die Tiere zu der Zeit, wo die Stoffe aus der Blutbahn verschwunden waren, so sahen wir entsprechend unserer Annahme, eine *starke Anhäufung* von Farbstoft *in der Gallenblase*. Nach intravenöser Injektion von 0,1 gr. pro Kilo Tier Eosin oder Erythrosin oder Rose bengale fanden sich in der Galle nach 2 Tagen 0,4 %, nach 4 Tagen 0,2 %, nach 7 Tagen 0,1 %.

Mit der Galle gelangt dann der Farbstoff in den Darm, wird hier wohl wiederum zum Teile resorbiert und durch die Niere ausgeschieden. Denn Fluoreszeïn, Tetrachlorfluoreszeïn, Eosin und Erythrosin, per os gegeben, werden resorbiert, wenn auch in geringem Masse. Werden Kaninchen mit 0,2 gr. pro Kilo Körpergewicht per os gefüttert und nach 3 Tagen getötet, so finden sich in der Galle diese Körper zwar meist nicht als Farbstoffe, sondern reduziert zu Leukokörpern, wie auch bekanntlich im Reagensglase durch Zinkstaub und Natronlauge dieselben reduziert werden, wie z. B. Fluoreszeïn $C_{20}H_{12}O_5$ zu Fluoreszin $C_{20}H_{14}O_5$. Doch werden diese Leukokörper bereits durch den Sauerstoff der Luft wieder oxydiert. Nur nach Darreichung von Rose bengale per os findet sich nichts in der Galle. Rose bengale wird vom Darmkanale aus wohl nicht resorbiert. In einigen Fällen war nach Rose bengale-Fütterung die Gallenblase auffallend leer Ein Teil der mit der Galle in den Darm gelangten Farbstoffe bleibt im Darme zurück und geht *mit den Fäzes* ab. Wie gross diese Menge ist, konnten wir wegen der starken Eigenfarbe der Fäzes nicht feststellen.

Wie der Uebertritt dieser Stoffe in die Galle stattfindet, wissen wir nicht. Bei Gefrierschnitten durch die Leber sahen wir nirgends Färbung, obwohl die Leber makroskopisch gefärbt erschien. Ob die Galle das einzige Depot ist, scheint uns zweifelhaft. Doch konnten wir kein weiteres finden. Die Möglichkeit der Umwandlung der Stoffe im Organismus zu Leukokörpern haben wir stets im Auge gehabt.

Wir wenden uns nun zu den *photodynamischen Erscheinungen* an den mit Eosin, Erythrosin oder Rose bengale injizierten *Kaninchen*. Wurden die Tiere am Rücken enthaart, dann mit 0,1 gr. pro Kilo Körpergewicht injiziert und belichtet, so fiel vor allem die schon erwähnte sehr intensive Färbung der durch die Enthaarung geschädigten Epidermiszellen auf. Schon die Belichtung von mehreren Stunden (Sonnenlicht) führte zu trockener Nekrose oft des ganzen Rückens, so dass der trockene Schorf wie ein Panzer aufliegt. Nach mehreren Wochen stösst er sich partienweise

ab und unter ihm erscheint junge, kräftige Epidermis ohne Narben.

Ferner zeigen die belichteten Tiere starke Oedeme der Ohren- und der Augenlider, zuweilen besteht auch geringer Tränenfluss, und wir konnten hiebei konstatieren, dass ein Uebertritt des Fluoreszeïn u. seiner Derivate in das Tränensekret nicht stattfindet.

An nicht belichteten, injizierten Tieren traten diese Symptome nie auf, ebenso nicht an belichteten, nicht injizierten. Es sei aber ausdrücklich bemerkt, dass wir die Versuche in direkter Sonne nur mit Glasvorlage gemacht haben. Kaninchen vertragen die direkte Sonne ziemlich gut, wenn für reichliche Luftventilation gesorgt ist. Sitzen die Kaninchen aber in Kästen ohne seitliche Gitter, dann gehen sie durch Wärmewirkung zu Grunde.

Ferner beobachten wir an den belichteten, injizierten Tieren mehrmals, dass dieselben ohne irgend ein Zeichen von Erkrankung plötzlich nach mehreren Tagen oder sogar erst mehreren Wochen starben, was bei den Dunkeltieren niemals vorkam.

Ob es sich hiebei um eine Nachwirkung der bei der Belichtung auftretenden Gewebsveränderungen oder um eventuelle Veränderung der Substanz durch die Belichtung oder um Aenderung in der Ausscheidung handelt, muss unentschieden bleiben.

Die in vitro von SACHAROFF und SACHS(1), sowie von H. PFEIFFER(2) beobachtete photodynamische Wirkung auf rote Blutkörperchen, welche in Hämolyse besteht, tritt im Organismus nicht konstant und nur spurenweise auf und kann als Ursache dieser Erscheinungen nicht angesprochen werden.

Sehr interessant war es uns, in der Literatur Versuche zu finden, welche beweisen, dass auch *beim Menschen Eosin* nach seiner Resorption *photodynamisch wirken* kann.

J. PRIME(3) berichtete über 26 Krankenfälle, bei denen Eosin per os in sehr grossen Dosen gegeben wurde. Es sollte versucht werden, ob Epilepsie, die bekanntlich durch Bromsalze günstig zu beeinflussen ist, auch durch Eosin — das za. 47 °/o Brom enthält — zu bessern sei.

Beginnend mit 0,25 gr. wurden täglich grössere Mengen verabreicht, so in der siebenten Woche 2,5 gr., in der 9. 3,5 gr. per os.

(1) SACHAROFF u. SACHS : *Ueber die hämolytische Wirkung der photodynamischen Stoffe.* Münchener med. Wochenschr., 1905, No 7.

(2) H. PFEIFFER : *Ueber die Wirkung des Lichtes auf Eosin Blutgemische.* Wiener klin. Wochenschr., No 9, 1905. Ferner : No 13, 1905.

(3) J. PRIME : *Des accidents toxiques produits par l'eosinate de sodium.* Paris, 1900.



Ein Heilerfolg bei Epilepsie fehlte; doch traten toxische Erscheinungen auf, die nicht allgemeiner Natur waren, sondern auf bestimmten Stellen der Haut lokalisiert waren. « Nous n'avons jamais observé aucun retentissement sur l'état général : pas de troubles digestifs, pas de modifications du rythme cardiaque, pas de troubles urinaires, pas de modifications thermiques appréciables, pas de troubles sensitifs ni psychiques. Les accidents se sont presque exclusivement localisés aux téguments externes. »

Die hiezu nötigen Dosen sind 2,5—3 gr. täglich. Bei Dosen unter 2 gr. wurden Erscheinungen nie beobachtet. Es treten Rötung an Gesicht und Händen auf, nicht von der Farbe der Entzündung, sondern entsprechend der des Eosins. Schmerzlose Schwellungen folgen. Dann erscheinen an den oben bezeichneten Stellen Ulzerationen, die sich meist im Anschluss an kleinste Verletzungen (Kratzdefekte) ausbilden und bei intelligenteren Patienten, die die geröteten Partien nicht berührten, fehlten oder nur in ganz geringem Umfange auftraten. Auch die Nägel der Hände, insbesonders der des Daumens erkrankten. Sie lösten sich von der Peripherie beginnend gegend die Matrix zu ab und wurden schwarz. An den Nägeln der Füsse war nie etwas zu sehen.

Alle diese Erscheinungen sind gänzlich verschieden von der Brom-Akne. Die merkwürdige Lokalisation an nur solchen Stellen, die nicht von der Kleidung bedeckt sind, führte PRIME zu dem Schlusse, dass der Luftzutritt in ursächlichem Zusammenhange damit stehe. Nach dem, was wir nun über Eosin wissen, ist es aber unzweifelhaft, dass es das Licht ist, welches diese Eosinwirkungen hervorgerufen hat. Sehr deutlich geht das auch aus folgender Beobachtung hervor : « nous avons vu, en effet, le gonflement limité nettement par la ligne de striction formée par le bord d'un béret ».

Das Ergriffenwerden vor allem der Daumennägel hängt wohl damit zusammen, dass insbesonders beim Liegen im Bette gerade der Daumen dem Lichte exponiert ist, während die Nägel der anderen Finger durch die Bildung der Faust vor Licht mehr geschützt sind.

Dass insbesonders im Anschlusse an kleinste Verletzungen Ulzerationen auftreten, dürfte mit der Beobachtung in Zusammenhang stehen, dass Eosin gerade in geschädigte Epidermiszellen einzudringen vermag.

Das Licht ist also die Ursache der durch das Eosin hervorgerufenen toxischen Erscheinungen. Notwendig ist allerdings auch die Luft, respektive der Sauerstoff der Luft, da nach den Versuchen von STRAUB(1) und (2)

---

(1) W. STRAUB : Münchener med. Wochenschr., 1904, N° 25, p. 1093.

(2) W. STRAUB : Archiv. f. exp. Pathologie n. Pharmakologie. Bd. 51, p. 383.

und v. TAPPEINER u. JODLBAUER(1) die photodynamische Wirkung auf Zellen nur bei Anwesenheit von Sauerstoff eintritt.

Die Ergebnisse sind zusammengefasst folgende :

1) Wie bei den niederen einzelligen Individuen sind auch bei den hochentwickelten Organismen die Wirkungen von Fluoreszeïn-Na und seiner fluoreszierenden Derivate im Lichte andere als im Dunkeln. (Photodynamische Reaktion.)

2) Die Giftigkeit der untersuchten Stoffe ist eine sehr geringe, sie nimmt zu mit der Anzahl der substituierten Wasserstoffatome, sowie der Art der Substitution (vom Chlor zum Brom zum Jod).

3) Örtliche Wirkungen sahen wir nur, wenn zur subkutanen Injektion grössere Mengen und höhere Konzentrationen verwendet wurden.

4) Für Fische ist die toxische Dosis im Dunkeln für Fluoreszeïn-Na, Tetrachlor-, Tetrabrom- und Tetrajodfl.-Na 0,07 °/₀ im Brunnenwasser, für Tetrachlortetrabromfluoreszeïn-Na 0,01 °/₀, für Tetrachlortetrajodfluoreszeïn 0,005 °/₀.

Im Hellen (zerstreutes Tageslicht) bedingen viel geringere Mengen den Tod. Ausserdem zeigt sich im Lichte eine viel intensivere Abstossung von Epithel an der Schwanz- und den Seitenflossen als im Dunkeln.

5) Für Mäuse ist die tötliche Dosis im Hellen und im Dunkeln annähernd die gleiche.

Subkutan injizierte Dosen, nur halb so gross als die toxische, rufen im Lichte Erscheinungen hervor, die im Dunkeln nie zu beobachten waren : Nekrose der Ohren, partieller Haarausfall an Kopf und Rücken mit oder ohne Hautnekrosen.

6) Subkutane und intravenöse Injektionen von Fluoreszeïn-Na und den untersuchten Derivaten von 0,1 gr. pro Kilo Tier werden von den im Dunkeln gehaltenen Kaninchen ohne Auftreten merkbarer Vergiftungserscheinungen vertragen. Bei den intravenösen Injektionen sinkt nur der Blutdruck vorübergehend etwas ab. Mit Phloxin und Rose bengale injizierte Tiere verweigern mehrere Tage die Nahrungsaufnahme. Haut und Schleimhäute werden intensiv gerötet. Die Färbung ist aber keine echte Gewebefärbung, sondern nur von der Färbung des Plasmas bedingt.

An den subkutanen Injektionsstellen ist dagegen die Färbung eine echte Gewebefärbung.

---

(1) A. JODLBAUER u. H. v. TAPPEINER : Münchener med. Wochenschr. 1904, No 26, p. 2021.



Werden die Tiere nach der Injektion belichtet, so treten Oedeme an den Ohren- und an den Augenlidern auf. Zugleich tritt etwas Tränenfluss ein. Sind die Tiere am Rücken enthaart, so werden die durch den Enthaarungsprozess geschädigten Epidermiszellen gefärbt. Es treten an den enthaarten Stellen Oedeme auf, denen sich ausgedehnte Nekrosen anschliessen.

7) Nach intravenösen oder subkutanen Injektionen findet sich Farbstoff bis zu 24 h. im Blute; bei Rose bengale bis 36 h.

8) Die Ausscheidung erfolgt teils im Harne, teils in den Faezes. Sie dauert sehr lange an : Bei Darreichung von 0,1 gr. pro Kilo Tier über 14 Tage, bei solcher von 0,2 über 3 Wochen. Nur Rose bengale erscheint nicht im Harne.

9) An der Ausscheidung durch den Darm ist die Galle sehr stark beteiligt. Dieselbe enthält noch 7 Tage nach der Injektion reichliche Mengen von Farbstoff. Bei Fütterung per os sind dieselben in der Galle meist als Leukokörper vorhanden.

10) Die enthaarten, belichteten und injizierten Tiere gehen öfters noch nach mehreren Wochen ziemlich plötzlich zu Grunde ohne vorhergehende Erscheinungen des Krankseins.

11) Auch beim Menschen wirken diese Körper nach ihrer Resorption photodynamisch. Das zeigen Versuche von PRIME, welcher grosse Dosen von Tetrabromfluoreszeïn-Na (Eosin) — bis 3,5 gr. pro die — per os gab gegen Epilepsie Er beobachtete lokale Erscheinungen auf der Haut : Rotfärbungen, Schwellungen, Ulzerationen, Nekrosen und Abfallen der Nägel. Alle diese Erscheinungen kamen nur an den Stellen vor, die nicht von der Kleidung bedeckt waren. PRIME nimmt als Ursache dieser Erscheinungen den Zutritt von Luft an. Sie sind aber nach unseren an Tieren gemachten Beobachtungen eine Wirkung des Lichtes.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT JENA.

Zur Kenntnis des Baldrians.

Eine vergleichende pharmakognostische Untersuchung

VON

H. KIONKA.

Bei meinen früheren Untersuchungen(1) über die pharmakologischen Wirkungen des Baldrians fiel es mir auf, wie verschieden die Wirksamkeit der benutzten Präparate war, je nach Alter und Provenienz derselben. Nicht nur zeigte sich dies bei den benutzten Tinkturen, Extrakten und Dialysaten, sondern auch die frisch aus der Droge hergestellten Infuse und das ätherische Baldrianöl wiesen recht erhebliche Schwankungen in der Wirkungsintensität auf. Als Ursache für diese Erscheinungen muss man die chemischen Umwandlungen ansehen, welche sich in der getrockneten Droge und wohl auch schon in der lebenden Pflanze abspielen. Denn es ist von verschiedenen Seiten festgestellt, dass die Menge des in der Pflanze vorhandenen ätherischen Oeles zu den verschiedenen Jahreszeiten schwankt. Mit diesen Aenderungen der quantitativen Verhältnisse gehen aber sicher auch qualitative Veränderungen einher.

Das aus der offizinellen Baldrianpflanze gewonnene ätherische Oel zersetzt sich sehr leicht; es ändert Farbe nnd Geruch, und seine Reaktion wird immer saurer. Diese Umwandlung geht, wie KOCHMANN(2) in einer aus dem hiesigen Institut hervorgegangenen Arbeit zeigen konnte, allein schon unter dem Einflusse der Luft vor sich. Dasselbe Verhalten zeigten

(1) *Die Wirkungen des Baldrians.* Dieses Archiv, Bd. XIII, S. 315.

(2) M. KOCHMANN : *Ueber die Veränderlichkeit der Baldrianpräparate.* Deutsche med. Wochenschr., 1904. No 2.



nach diesen Versuchen auch alle Tinkturen, Extrakte, Dialysate und Infuse.

Frisch gegrabene Baldrianwurzel besitzt einen würzigen, aber durchaus nicht unangenehmen Geruch. Derselbe stellt sich erst ein beim Trocknen. Wir werden also in Analogie zu den am Oel und den anderen Präparaten gemachten Beobachtungen annehmen müssen, dass auch beim Trocknen innerhalb der Droge schon chemische Umwandlungen vor sich gehen, ein Vorgang, welcher ja auch bei vielen anderen Pflanzendrogen anzunehmen ist.

Wir wissen aber auch von anderen Pflanzen z. B. der Digitalis, dass während des Wachstums und der Entwicklung nicht nur die Nährstoffe in verschiedener Zusammensetzung und Menge an den verschiedenen Stellen sich finden, sondern dass auch die übrigen von den Zellen produzierten Substanzen (Glykoside, Alkaloïde, u. a.) dasselbe Verhalten zeigen. Wir müssen daher auch für die ätherischen Oele in der Pflanze ein analoges Verhalten annehmen : sie werden zu verschiedenen Zeiten und an bestimmten Stellen gebildet und im Laufe der Entwicklung der Pflanze wieder zersetzt. So finden wir die ätherischen Oele in den einzelnen Pflanzenteilen zu verschiedenen Zeiten nicht nur in verschiedener Menge, sondern unter Umständen auch in verschiedenem Zustande der Zersetzung. Zu berücksichtigen ist bei dieser Ueberlegung, was speziell den Baldrian betrifft, dass verschiedene Arten der Gattung *Valeriana* Blüten von äusserst angenehmem süsslichen Geruche besitzen. Es wird also bei diesen in der Pflanze ausser dem ätherischen Oele in der Wurzel noch ein solches in der Blüte erzeugt.

Die in den meisten europäischen Arzneibüchern aufgenommene Baldrianart : *Valeriana officinalis L.* besitzt derartig angenehm duftende Blüten, desgleichen die früher gebräuchliche *Valeriana Phu L.* Die gelegentlich wohl auch heute noch von der Landbevölkerung benützte *Valeriana dioica L.* hat ebenso wie die meisten Gebirgsbaldriane : *V. tripteris L.*, *V. montana L.* u. a. geruchlose Blüten. Hingegen besitzt *Valeriana celtica L.* nicht nur äusserst angenehm und stark duftende Blüten, sondern auch eine Wurzel von ganz ähnlichem prächtigen Dufte.

Es erschien mir daher wünschenswert, diese Verhältnisse bei den verschiedenen Baldrianarten einmal genauer mit einander zu vergleichen, und ich nahm zunächst eine botanisch-pharmakognostische Untersuchung der genannten Valerianaarten vor. Während nämlich von Valeriana officinalis überall, in allen Lehr- und Handbüchern ausführliche Beschreibungen und recht gute makroskopische und mikroskopische Abbildungen

zu finden sind, existieren über die anderen Arten in der Literatur nur recht spärliche Angaben.

Meine Untersuchungen erstreckten sich auf folgende Pflanzen : *V. officinalis L., V. Phu L., V. dioica L. und V. celtica L.,* und zwar beschränkte ich mich auf die als Drogen in Frage kommenden unterirdischen Teile der Pflanze.

Ueber die Pflanzen selbst sei Folgendes vorausgeschickt :

1) *Valeriana officinalis L.,* in mehreren zum Teil gut charakterisierten Varietäten durch den grösseren, nördlichen Teil Europas, das nördliche Asien, Japan und Cachemir verbreitet. Aus dem Wurzelstock entspringt ein einfacher gefurchter, hohler Stengel der bis 1,5 m. hoch wird. Die Blätter sind unpaar fiederteilig, ihre Abschnitte lineal bis ei-lanzettlich, ganzrandig oder gesägt Die hellrötlichen, wohlriechenden Blüten stehen in einer endständigen Doldenrispe. Blütezeit : Juni-Juli.

Man teilt diese Art nach der Beschaffenheit der Blätter in folgende zwei Unterarten :

α) *altissima Mikan* (als Art), auf feuchten Standorten : Wiesen, Gebüsche, Wälder.

Hierher gehört auch *V. exaltata Mikan.*

β) *angustifolia Tausch* (als Art), kleiner und zarter als die vorige, auf trockenen, sonnigen Standorten.

Mit letzterer ist auch identisch *V. officinalis v. minor* KOCH und auch eine gelegentlich als *V. Mikanii* (SYME) bezeichnete Form.

Wir haben es in allen diesen Unterarten wohl nur mit Standortsformen zu tun, von denen bisher nicht bekannt ist, ob ihre charakteristischen Merkmale auch artbeständig sind. Wir kommen unten darauf noch einmal zurück.

Als gut charakterisierte Art ist aber von V. officinalis abzutrennen :

V. sambucifolia Mikan. Diese an feuchten Standarten wachsende Art unterscheidet sich von der vorigen in ihren oberirdischen Teilen durch die geringe Zahl der Blattfieder (7 bis 11, an den Blättern der Ausläufer oft nur 3 gegenüber 15 bis 21 bei der vorigen Art).

Als *Droge* werden von allen diesen Arten die (unten zu beschreibenden) Wurzelstöcke und Wurzeln verwandt. Das deutsche Arzneibuch schreibt für die offizinelle *Radix valerianae* vor, dass das bewurzelte Rhizom von *angebauten* Pflanzen zu sammeln sei, dagegen verlangen die Pharm. Austriaca und Pharm. Helvetica die Rhizome *wild* wachsender Pflanzen. Nach ersterer soll das Einsammeln an trockenen bergigen Orten im Frühlung, nach letzterer im Spätsommer geschehen. Pharm. Brit. schreibt

hierfür den Herbst vor. — In Deutschland wird am meisten die *Harzer* Droge : *Radix Valerianae Herzynica montana* geschätzt, alsdann die in Thüringen gezogene *Radix Valerianae Thuringica cultivata;* am niedrigsten bewertet man die aus Frankreich und Belgien eingeführte *Radix Valerianae minor citrina.* Eines besonderen Rufes erfreut sich der englische Baldrian aus *Derbyshire.*

Die Verwendung des Baldrians als Arzneipflanze war schon im Altertum bekannt. Jedoch wurden damals andere, süd-europäische Baldrianarten benützt, vielleicht auch *V. Phu.* Der letztere Name wurde dann — wohl ums Jahr 1000 — auch auf die im nördlicheren Europa alsbald allgemein als hauptsächlichste Baldrianpflanze benützte V. officinalis übertragen : « Radices fu, id est valerianae » schreibt *Saladin* aus *Ascoli* um 1450. In den alten Kräuterbüchern aus dem 16. und 17. Jahrhundert findet man gewöhnlich eine *V. major* und *minor* angeführt, jedoch ist nicht zu erkennen, ob darunter verschiedene Formen der V. officinalis bezw. unsere V. sambucifolia Mikan zu verstehen sind oder ob mit V. major vielleicht V. Phu L. gemeint ist, welche um diese Zeit vielfach als Arzneipflanze in Europa kultiviert wurde.

2) *V. Phu L.*, im Ural, Kaukasus und Armenien einheimisch, bei uns gelegentlich in Gärten kultiviert und hier und da verwildert, ist eine bis 2 m hohe Staude; der Stengel ist stielrund, die grundständigen Blätter sind länglich-lanzettlich, in den Stiel verschmälert, ganzrandig oder eingeschnitten, die Stengelblätter 3 bis 4 paarig fiederteilig mit ganzrandigen Abschnitten. Die weisslichen Blüten von sehr angenehmem Geruch stehen endständig in einer gedrungenen Doldenrispe.

Die unterirdischen Teile werden heute als Droge nicht mehr verwandt.

Die beiden beschriebenen Arten gehören einer gemeinschaftlichen Unterabteilung der Gattung Valeriana an, welche durch gleichförmige zwitterige Blüten ausgezeichnet ist.

Zu einer zweiten Unterabteilung : *Spica* rechnen die beiden folgenden Arten. Diese besitzen ungleichförmige Blüten, polygam-diözisch, die auf einigen Individuen grösser, mit herausragenden fruchtbaren Staubgefässen gestaltet sind, auf anderen viel kleiner mit eingeschlossenen sterilen Staubgefässen.

3) *V. dioica L.* durch ganz Mitteleuropa verbreitet, namentlich auf feuchten Wiesen. Sie wird etwa 30 cm. hoch und besitzt einen hohlen, gefurchten Stengel. Die Blätter der unfruchtbaren Seitenäste und die untersten Stengelblätter sind langgestielt, ungeteilt, eiförmig oder elyptisch, meist ganzrandig, die mittleren und oberen Stengelblätter sind sitzend,

leierförmig-fiederteilig, mit grossem Endabschnitt und lineal-länglichen, sparsam gezähnten Seitenabschnitten. Die Blüten sind weiss oder rötlich, gipfelständig und bilden eine zusammengesetzte Trugdolde. Sie sind geruchlos.

Die bewurzelten Rhizome wurden früher bei uns vielfach gesammelt und werden auch jetzt noch gelegentlich von der Landbevölkerung verwandt.

4) *V. celtica L.*, ein hochalpines Pflänzchen, überall in den Alpen verbreitet, aber kaum unter 2000 m. herabsteigend. — Der bis 12 cm. hohe, feste Stengel trägt in den Stiel verschmälerte, länglich-lanzettliche ganzrandige Grundblätter und nur wenige lineale Stengelblättchen. Am Ende steht eine pyramidenförmige Blütenrispe. Die kleinen Blüten, innen grünlich-gelb, aussen purpurn, besitzen einen starken Wohlgeruch.

Die Wurzeln dieser Pflanze wurden von jeher ganz besonders geschätzt. Sie waren der *Nardus celtica* oder *Spica* der Alten. Aus ihnen gewann man das hochbewertete *Nardenöl*. Man stellte zwar die *Spica celtica* oder *Spica romana* neben die *Spica indica* oder *Spica nardi*, worunter man die Lavendel, *Lavandula officinalis* = *L. Spica L.* verstand. Jedoch war die Baldriannatur unserer Pflanze wohl bekannt, und *Plinius* bezeichnet z. B. V. officinalis als *Nardus gallica*. Die therapeutische Verwendung dieser Droge war eine ähnliche wie die des Baldrians, jedoch war die Hauptverwendung derselben ihre Benützung zur Herstellung von wohriechenden Essenzen und Extrakten. Für Parfümeriezwecke wird die Droge auch jetzt noch vielfach verwandt, namentlich im Orient, wohin über Triest jährlich grosse Mengen dieser in den Alpen gesammelten Wurzeln exportiert werden. Bei den Alpenbewohnern steht der *Speik* oder *Spik* auch heute noch als Heilmittel und wohl auch als Zaubermittel in hohem Ansehen.

Was nun die *Anatomie und Histologie* der als Drogen benützten unterirdischen Teile (Rhizome und Wurzeln) dieser Pflanzen anbetrifft, so will ich mich bei der Schilderung an die am einfachsten gebaute *V. celtica* anlehnen, von welcher auch die beigegebenen Figuren 1 bis 4 stammen. Die Bilder sind nach Schnitten an frischem Material angefertigt.

V. celtica besitzt ein einfaches unverzweigtes, schräg, aufwärts verlaufendes Rhizom von 6 bis 8 cm. Länge und 1 bis 1,5 cm. Dicke. Am oberen Ende trägt dasselbe im Frühjahr eine Knospe, aus der später die Grundblätter und dazwischen der oberirdische Stiel heraustreten. Darunter sitzen die Ansätze und Reste der vorjährigen Grundblätter. Seitwärts — und zwar besonders an der nach unten gerichteten Seite des schräg wachsenden Wurzelstockes — trägt derselbe einzelne mehrere cm. lange bis 1 mm.

dicke Wurzeln. Gewöhnlich besitzt jedes Rhizom 1 oder höchstens 2, den anderen sehr zarten Wurzelchen gegenüber auffallend starke Wurzeln, welche senkrecht nach unten gerichtet sind und offenbar die hauptsächlichsten mechanischen und physiologischen Funktionen des ganzen Wurzelsystems zu erfüllen haben.

Auf dem Querschnitt zeigt eine solche Wurzel (Fig. 1 und 2) im Innern ein grosszelliges *Parenchym,* in welchem die *Gefässteile G* eingeschlossen sind. Die jüngeren Wurzeln besitzen meist einen triarchen Bau; in älteren kann man auch pentarche Bündel finden.

Gegen die primäre Rinde ist das Markparenchym durch eine deutliche *Endodermis E.* abgegrenzt. Das nach aussen folgende *Rindenparenchym Rp.* besitzt wiederum ziemlich grosse Zellen mit zahlreichen Interstitien dazwischen. Unter der aus einer Zellschicht bestehenden verkorkten *Epidermis Ep.* verläuft ebenfalls in einer Zellreihe die *Hypodermis H.* mit regelmässig gebauten grossen Zellen. Zwischen die Zellen der Epidermis sind die einzelligen *Wurzelhaare* eingeschaltet.

Das *Rhizom* (Fig. 3 und 4) besitzt ein *Mark M* mit stark verdickten Wandungen. In ihm liegen radiär angeordnet die *Gefässbündel,* dazwischen die *Markstrahlen Mst,* welche sich nach aussen fächerförmig erweitern. Im Gefässbündel ist der nach innen zu gelegene *Gefässteil G* vom peripher gelegenen *Siebteil S* zu unterscheiden. Jeder Gefässteil besteht aus 4 bis 5, meist in 2 Reihen angeordneten Spiralgefässen mit stark verdickten Wänden. Ein *Cambium* war nicht zu differenzieren. Die Zellen der *Endodermis E* sind stark verkorkt. Es folgt nach aussen weiter das *Rindenparenchym Rp.* die grosszellige, regelmässig gebaute *Hypodermis H* mit nach aussen verdickten Zellwänden und die einreihige *Epidermis Ep* mit aufliegenden Borkenresten.

Derselbe histologische Bau findet sich bei den Wurzeln und Rhizomen der anderen untersuchten Valerianaarten, nur zeigen die stärkeren Rhizome von V. officinalis und V. Phu ausserhalb der Gefässbündel verlaufend eine deutliche *Cambiumschicht.* Auch sind bei ihnen die Zellen des Markparenchyms zu grösseren Hohlräumen eingeschmolzen, und alte Wurzelstöcke weisen auf dem Längsschnitt makroskopisch sichtbare Höhlungen im Innern auf, welche meist durch horizontal verlaufende Lamellen gefächert sind.

Von besonderem Interesse sind die *Zelleinschlüsse.* Solche krystallinischer Art sind bei keiner der untersuchten Arten zu beobachten. Es kommen nur in Frage: *Stärkekörner, Oeltropfen* und ungeformte granulierte Massen.

Die *Stärkekörner* sind bei allen 4 Arten im den Zellen des Rinden-

parenchyms und der Hypodermis sowie des Markparenchyms und der Siebteile masssenhaft zu sehen. (Der Deutlichkeit der histologischen Struktur wegen sind die Stärkekörner sowie die anderen Zelleinschlüsse in den Figuren 1 bis 4 weggelassen.) Sie liegen meist zu mehreren zusammen und erreichen eine Grösse von 5 bis 10 μ; einzelne Körner werden wohl noch grösser.

Die etwa 10 μ grossen *Oeltropfen* zeigen bei den verschiedenen untersuchten Valerianaarten eine verschiedene Anordnung. Bei V. celtica ist ihre Verbreitung die gleiche wie die der Stärkekörner, von denen sie sich durch ihren hellen Glanz, ihre Färbbarkeit mit Alkanna und ihre Löslichkeit in Alkohol und Aether leicht unterscheiden. Sie treten besonders deutlich in Erscheinung, wenn die Stärkekörner durch Chloralhydrat zum Quellen und dadurch zum Verschwinden gebracht worden sind.

Im Gegensatz zu dieser Verteilung der Oeltropfen bei V. celtica ist bei den 3 anderen Valerianaarten das Vorkommen des Oeles ausschliesslich auf die einzellige Hypodermisschicht beschränkt. In dieser sieht man in einzelnen Zellen die grossen Oeltropfen — meist einzeln — liegen. Es ist von verschiedenen Autoren angegeben, dass die ölführenden Zellen der Hypodermis von V. officinalis durch ihre Struktur besonders ausgezeichnet wären, und TSCHIRCH und OESTERLE(1) bilden auch derartige Zellen ab, welche im Querschnitt eigenartige Wandverdickungen oder granulierte Einschnitte aufweisen. Ich habe wohl derartig geformte Zellen sowohl bei V. officinalis wie bei V. Phu in der Hypodermis ebenfalls gesehen, jedoch vermag ich nicht zu sagen, das gerade diese Zellen es wären, welche die Oeltropfen enthalten. Jedenfalls sieht man in Querschnitten häufig Oeltropfen in Zellen, welche keine derartig granulierten oder verdickten Wände besitzen.

Dagegen weisen die ölführenden Hypodermiszellen bei V. dioica einen deutlichen Unterschied in Bau und Struktur gegenüber den anderen Zellen auf. Besonders in Tangentialschnitten, wie ein solcher in Fig. 5 wiedergegeben ist, sieht man deutlich die grossen, langgestreckten, stark granulierten Zellen mit dem Oeltropfen darin sich von den anderen kleineren, weniger granulierten Hypodermiszellen abheben.

Es sei hierbei bemerkt, dass Granulationen, ungeformte körnige Massen gerade bei V. dioica in den Zellen des Rindenteiles nicht selten sind.

Wir haben also einen prinzipiellen Unterschied in der Verteilung des

(1) TSCHIRCH und OESTERLE : *Anatomischer Atlas der Pharmakognosie und Nahrungsmittelkunde.* — Leipzig, 1900.



Oeles bei V. celtica auf der einen und den 3 anderen Valerianaarten auf der anderen Seite. Der Grund hierfür dürfte vielleicht in den biologischen Verhältnissen dieser Pflanzen zu suchen sein.

Man darf wohl annehmen, dass die ätherischen Oele in den Wurzeln von Pflanzen die Aufgabe haben diese Organe vor Frass und Beschädigung durch in der Erde lebende Insekten, Schnecken u. a. sowie durch ihre desinfizierenden Eigenschaften vor dem Eindringen von Bakterien zu schützen. Daher sehen wir das Oel bei den 3 Valerianaarten gerade in der unmittelbar unter der deckenden Epidermis liegenden Zellschicht. Die Wurzel und Rhizome dieser Pflanzen werden also von einen Oelmantel umgeben und so geschützt.

Viel ausgiebiger ist der Schutz des ätherischen Oeles bei V. celtica. Bei dieser Pflanze sind die sämtlichen Gewebe von Wurzel und Rhizom durchsetzt von öltragenden Zellen, gewissermassen von Oel durchtränkt. Die zarten Gebilde dieser Pflanze bedürfen aber auch eines recht ergiebigen Schutzes. Die einzelne Pflanze wird, worauf oben schon hingewiesen wurde, immer nur von ein oder zwei vom Rhizom senkrecht nach unten wachsenden, dünnen Wurzeln mit Nährstoffen versorgt und im Erdreich festgehalten. Dabei wächst sie als hochalpine Pflanze auf steinigem Untergrund und schickt ihre Wurzelchen zwischen Ritzen und Spalten der Steine nach unten. Sie ist daher bei den häufigen Verschiebungen des Bodens nach Regengüssen, bei Stürmen, Schneeschmelze u. a. oft Verletzungen ihrer Wurzelteile durch die vorbeischiebenden Steine ausgesetzt und erleidet dabei leicht Verluste an ihren oberflächlichen Zellschichten. Besässen nur diese Schichten wie bei den anderen Valerianaarten das schützende Oel, so wäre eine solche oberflächlich verletzte Wurzel oder dünnes Rhizom Schädlingen ausgesetzt und dadurch die ganze nur auf wenige Wurzeln als Nahrungsleiter und Stütze angewiesene Pflanze gefährdet.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den 3 anderen untersuchten Valerianaarten. Diese wachsen in der Ebene oder niederem Gebirgsland auf lockerem Wiesen- oder Waldboden, sind also an ihren Wurzeln nicht so leicht mechanischen Verletzungen ausgesetzt wie V. celtica. Es wird daher im Allgemeinen der Schutz der mantelförmigen Oelschicht genügen. Ausserdem verfügt bei diesen Arten jede einzelne Pflanze über ein viel grösseres Wurzelsystem, welches ihr von allen Seiten Nahrung zuführt und Halt gewährt, sodass es noch keine Gefahr für die ganze Pflanze bedeutet, wenn wirklich die eine oder andere Wurzel oder auch ein Stück des Rhizoms zu Grunde geht.

Wir sehen aber auch bei diesen drei Arten Unterschiede im Bau des Wurzelsystems, welche wir vielleicht in Zusammenhang bringen dürfen mit einem grösseren oder geringeren Gehalt an ätherischem Oel.

In allen Fällen handelt es sich um ein gegliedertes Rhizom, welches mit sehr zahlreichen Wurzeln besetzt ist. Man kann aber zwei Arten verschiedener Formen von Rhizomen unterscheiden. Entweder besitzen die Pflanzen — wenigstens in der ursprünglichen Anlage — einen verzweigten Wurzelstock, oder sie haben ein Wurzelsystem mit Ausläufern. Im letzteren Falle entsendet ein als Zentralknollen oder Zentralwurzelstock figurierender Speicherspross, dessen zugehörige Basalregion abstirbt, nach verschiedenen Seiten Ausläufer. Diese Ausläufer verdicken sich an ihrer Spitze knollenartig und bilden auf diese Weise Nebenknollen oder Nebenwurzelstöcke, die ihrerseits wieder Ausläufer entsenden. So entsteht ein weitverzweigtes, im Boden sich oft weithin erstreckendes Wurzelgeflecht.

Diese beiden Typen im Bau des Wurzelstockes finden wir bei den untersuchten Baldrianarten, und zwar besitzen *V. sambucifolia Mikan* und *V. dioica L.* stets Rhizome mit Ausläufern, *V. Phu L.* immer nur einen verzweigten Wurzelstock ohne Ausläufer, und bei *V. officinalis L.* kommen beide Typen vor. Und zwar scheint es, als ob die grössere oben als α) *altissima Mikan* bezeichnete Form regelmässig Ausläufer triebe, die zweite, an trockneren Standorten wachsende Form: β) *angustifolia* TAUSCH = *V. minor* KOCH (= *V. Mikanii?*) jedoch einen verzweigten Wurzelstock besitzt, aber keine Ausläufer treibt.

Die Vermutung liegt nahe, dass die Verschiedenheiten in der Form des Rhizoms abhängig sind vom Standort der Pflanze. Die in feuchten Gebüschen und auf feuchten Wiesen, also in sehr lockerem, nassen Boden wachsenden Arten V. sambucifolia und V. dioica haben ein lockeres, durch Ausläufer weitverzweigtes Wurzelgeflecht, ebenso wie man bei Bäumen, die an feuchten Standorten, z. B. an Flussufern oder auf morastigem Grunde wachsen, keine tiefgehenden Pfahlwurzeln findet, sondern nur ein oberflächlich sich ausbreitendes Wurzelsystem. Der Grund hierfür liegt bekanntlich einerseits in den Verhältnissen der Ernährung, andererseits in den bei den verschiedenen Standorten verschiedenen Anforderungen, welche an die Wurzel gestellt werden.

Eine von den Pflanzenphysiologen festgestellte Tatsache ist es ferner, dass die Sekretbildungen in der Pflanze, namentlich bei Produktion der riechenden ätherischen Oele bei weitem intensiver vor sich gehen bei Pflanzen an einem trockenen, sonnigen Standort als im tiefen Waldesschatten oder in feuchten Lagen. Man könnte daher wohl auf die Ver-

mutung kommen, dass auch beim Baldrian diejenigen Formen besonders reich an Oel seien, welche einen sonnigen, trockenen Standort bevorzugen. Betrachten wir von diesem Gesichtspunkt aus die Unterarten der V. officinalis, so würde die zweite im Wuchse zartere Form die vermutlich ölreichere sein. Es ist dies die Form ohne Wurzelausläufer.

Das deutsche Arzneibuch macht keinen Unterschied zwischen diesen beiden Formen. Es giebt an : « Seitlich trägt es (scil. das Rhizom) kurze beblätterte Zweige oder Reste von Ausläufern », lässt also die Wurzelstöcke beider Formen zu. Auch in den verschiedenen Kommentaren und pharmakognostischen Lehrbüchern wird auf diese Unterscheidung keine Rücksicht genommen. Meist wird nur das Ausläufer treibende Rhizom beschrieben. In einem viel gebrauchten Handbuche ist sogar zur Unterscheidung gegenüber dem Wurzelstock von V. Phu angegeben, dass die Rhizomstücke nur auf einer Seite mit Wurzeln besetzt seien, während naturgemäss auch Rhizomzweige eines Wurzelstockes der ausläuferfreien Form von V. officinalis dasselbe Verhalten zeigen müssen.

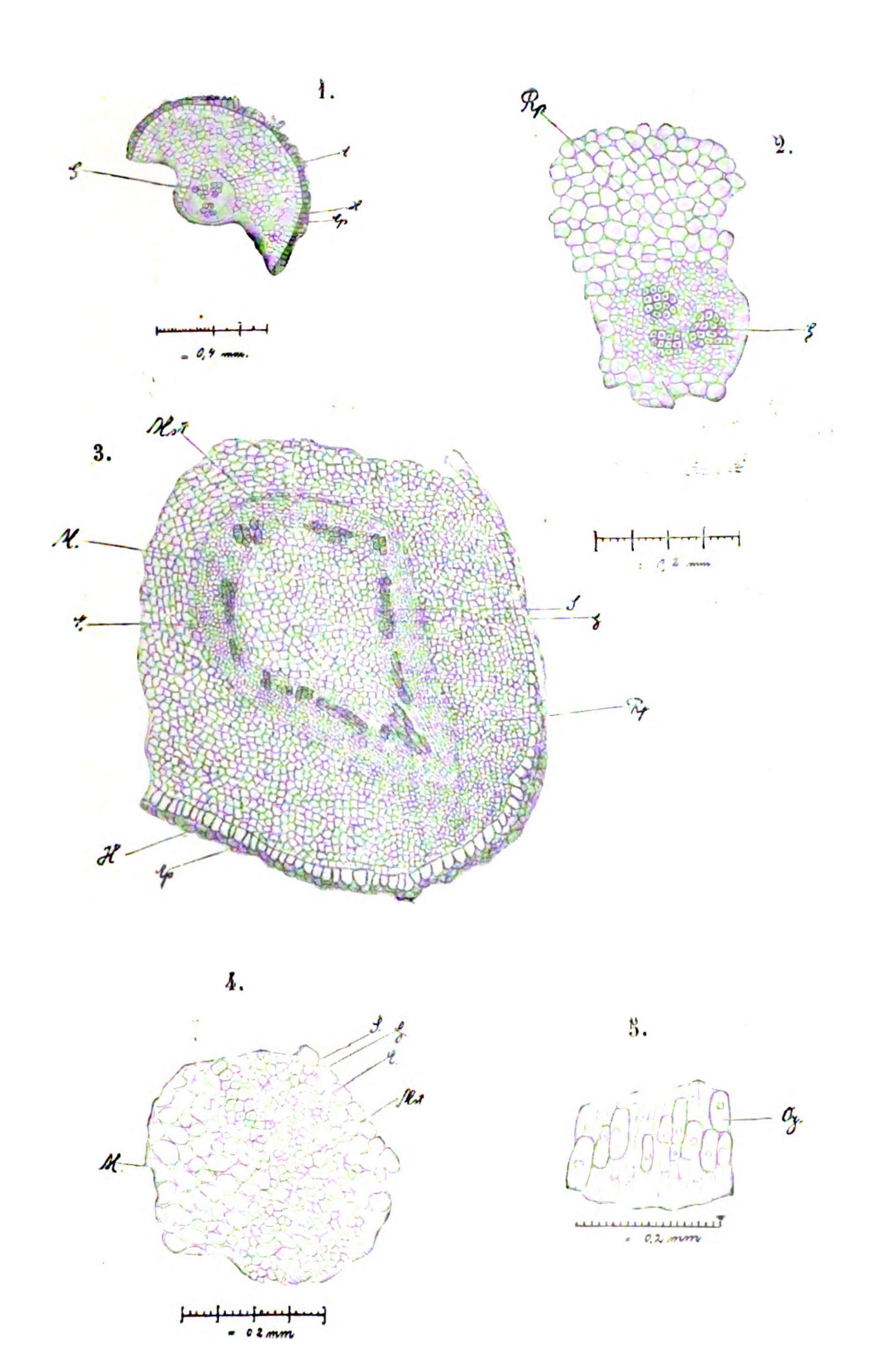
Die Erfahrung scheint aber ergeben zu haben, dass in der Wertigkeit ein Unterschied zwischen diesen beiden Formen von V. officinalis besteht. Als die beste deutsche Art gilt die Harzer Droge, welche von einer im Gebirge und zwar an trockenen, sonnigen Stellen gezogenen Pflanze stammt, und über die Stammpflanze des Baldrians aus Derbyshire haben DRABBLE und UPSHER SMITH (1) kürzlich Mitteilungen gemacht Danach ist dieselbe ausschliesslich *V. Mikanii Syme*. Dieselbe soll nach diesen Autoren vorwiegend auf Kalkboden wachsen.

Nach diesen Ueberlegungen dürfte es empfehlenswert erscheinen zu untersuchen, ob tatsächlich, wie ich vermute, die ausläuferlose Form der V. officinalis die ölreichere sei und ob die Verschiedenheiten in dem Bau des Rhizomes und des Oelgehaltes bei den verschiedenen Formen sich in der Züchtung als konstante Merkmale erweisen. Gerade in Deutschland, wo die Verwendung nur der kultivierten Pflanzen gestattet ist, wäre es äusserst wünschenswert, wenn eine bestimmte in der Kultur beständige Form bezeichnet werden könnte, die auch besonders reich an ätherischem Oele ist.

Jena, im Juli 1905.

---

(1) DRABBLE und UPSHER SMITH : Pharm. journ., 1905, S. 701.


1.
2.
3.
4.
5.
= 0,4 mm.
= 0,2 mm
= 0,2 mm
= 0,2 mm
Oz.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN LABORATORIUM DES KAISERLICHEN GESUNDHEITSAMTS IN BERLIN.

Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure

Nebst einem Anhang : Borsäureliteratur

VON

Dr E. ROST,

Regierungsrat und Privatdozent.

Für eine Reihe von chemischen Stoffen ist durch neuere Versuche die Kenntnis von den *Wegen,* der *Grösse* und der *Schnelligkeit* ihrer Ausscheidung nicht unwesentlich erweitert worden.

Beiweitem nicht immer ist die *Niere* das Organ, welches die Abscheidung der körperfremden oder schon normalerweise vorkommenden, aber im Ueberschuss im Blut kreisenden Stoffe besorgt. So erfolgt die Abscheidung von Morphin, Eisen- und Strontiumsalzen, wenn sie unmittelbar in das Blut eingebracht werden oder vom Unterhautzellgewebe dorthin gelangt sind, bekanntlich vorzugsweise in den *Magen* und *Darm,* und bei Vergiftungen mit Quecksilber-, Blei- und Wismutsalzen ist eine Elimination in den Verdauungsschlauch hinein festgestellt, wobei Mund-, Magen-, Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut sich den verschiedenen Verbindungen gegenüber verschieden verhalten(1). Auch sonst hat sich für viele Stoffe eine Ausscheidung in den Magen und Darm hinein experimentell am Menschen oder am Tier auffinden lassen, wobei aber nur in den wenigsten Fällen erwiesen ist, ob diesen Befunden mehr als eine rein wissenschaftliche Bedeutung zukommt(1).

Auch einen Uebergang von chemischen Stoffen in den *Schweiss*(1), in den *Speichel*(1) und in die *Milch*(1) hat man beobachtet und auf letzterem Wege sogar eine medikamentös zu verwertende Jod- oder Quecksilbermilch durch Verfütterung von Jod- oder Quecksilberverbindungen an

(1) Vergl. hierzu u. a. meinen Aufsatz in « Die Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts » : *Ueber die Ausscheidung von Arzneimitteln aus dem Organismus.* Bd. I, 1902, p. 172.

Kühe und Ziegen zu erzielen versucht(1). Da es bei Eingabe einiger Stoffe gelungen war, Spuren derselben im Schweiss wiederzufinden, hat man gehofft, durch Schwitzkuren und dergl. diese Abgabe auf dem Wege der Haut steigern zu können. Diese Erwartungen haben sich aber nicht erfüllt. Wenn man — noch dazu mit Proben, die ausserordentlich geringe Mengen eines Stoffes nachzuweisen gestatten — aus dem positiven Ausfall solcher Reaktionen auf eine unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen schon stattfindende, durch ein gesteigertes Schwitzen sich aber steigern lassende nennenswerte Abscheidung durch die Haut schliesst, so fehlen für diese Folgerungen die sicheren Voraussetzungen. Die richtige Beurteilung dieser Verhältnisse basiert auf der ziffernmässig erbrachten Grösse der Ausscheidung(2).

Es ist eben der Befund, dass in der einen oder anderen Abscheidung des Körpers sich chemische Stoffe vorfinden, an sich von geringer Bedeutung; diese Tatsache gewinnt erst an Wert, wenn durch quantitative Versuche erwiesen wird, wieviel von der eingeführten Menge und in welchem Zeitraum auf diesem Wege den Organismus verlässt.

Es liegen ferner Beobachtungen vor, dass die Elimination von Stoffen an einer und derselben Stelle zu den verschiedenen Zeiten wechselnd (intermittierende Bleiausscheidung in den Darm) verlaufen kann und dass bereits bestehende *Erkrankungen* der betr. *Ausscheidungsorgane* auf die Grösse und Schnelligkeit der Elimination verzögernd einwirken, wie die Ausscheidung der Borsäure bei parenchymatös erkrankten Nieren langsamer von statten gehen soll als bei gesunden(3). Ist aber ein Stoff wie die Salizylsäure fähig, die Ausscheidungsorgane zu schädigen und krank zu machen, so kann der Stoff seinerseits die Ursache werden, dass er schliesslich bei längerem Gebrauch langsamer als im Anfang aus dem Körper abgestossen wird. Während aber für die Salizylsäure und für vergiftende Mengen von Quecksilber- und Wismutverbindungen, die unter die Haut, auf grössere Wundflächen usw. gebracht werden, eine solche Schädigung

---

(1) Vergl. hierzu u. a. meinen Aufsatz in « Die Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts » : *Ueber die Ausscheidung von Arzneimitteln aus dem Organismus*. Bd. I, 1902, p. 172.

(2) Neuerdings ist auch mit der Möglichkeit eines Uebergangs chemischer Stoffe, so des Methylalkohols, in die *Tränen* gerechnet worden. R. Hunt : *The toxicity of methyl-alkohol*. Johns Hopkins Hospital Bulletin. Vol. XIII, 1902, No 137.

(3) Vergl. hierzu Jenny : *Ueber die Beeinflussung der Jodkaliumausscheidung durch Diuretica nebst Untersuchungen über die Ausscheidung bei Nephritikern*. (Unter Heffter.) Diss. Bern. 1904.

der Ausscheidungsstätten als feststehend angenommen und durch den Uebertritt beträchtlicher Mengen dieser Stoffe in den Harn bezw. Dickdarm (und Mund) bewiesen werden kann, erscheint es nicht ausreichend, z. B. in einer bei Antipyringebrauch entstandenen Hautblase Antipyrin qualitativ nachgewiesen zu haben, um die Schädigung der Haut in ursächlichen Zusammenhang mit dem Durchtritt von Antipyrin durch dieselbe zu bringen. Die neueren Erfahrungen über die Grösse der Ausscheidung einiger chemischer Stoffe z. B. des Jods durch die Haut lassen solche Schlüsse als nicht genügend gestützt erscheinen, worauf bei Besprechung der im gleichen Sinn ausgefallenen Versuche, Borsäure im Schweiss nachzuweisen, einzugehen sein wird.

Auch liegt ein reiches Beobachtungsmaterial über die Beeinflussung der Grösse und des zeitlichen Ablaufs der Ausscheidung chemischer Stoffe mit dem Harn und anderen Exkreten durch *verschiedene physiologische Verhältnisse* (Plethora, Diurese usw.) oder *krankhafte Zustände* (Schilddrüsenerkrankungen usw.) vor.

Für die Ermöglichung eines Einblicks in die Ausscheidungsverhältnisse und damit in die Schicksale eines in den Organismus eingeführten chemischen Stoffes erwächst also als erste Aufgabe die Notwendigkeit der Feststellung, ob die Gesamtmenge eines in den Magen eingeführten Stoffes in dem Harn, unverändert oder in Form von Umwandlungsprodukten, wiederzufinden ist. Eventuell ist zur Beantwortung dieser Frage eine länger fortgesetzte Beobachtungszeit als die üblichen 1 oder 2 Tage erforderlich. Dann sind die übrigen Ausscheidungen des Körpers auf ihre etwaige Beteiligung an der Entfernung eingeführter Stoffe aus dem Organismus zu untersuchen und ihr Anteil an der Elimination ebenfalls ziffernmässig festzustellen. Nach mancherlei Richtung hin wird es auch von Wert sein zu wissen, ob durch Abänderung äusserer Bedingungen, z. B. vergrösserte Harnbildung infolge reichlichen Wassertrinkens oder Einnahme harntreibender Mittel, die Grösse und die Schnelligkeit der Ausscheidung mit dem Harn sich willkürlich verändern lässt.

Was im besonderen die **Borsäure** und den **Borax** anlangt, so sind die verschiedenen in Betracht kommenden Ausscheidungsmöglichkeiten seit der grundlegenden Untersuchung BINSWANGERS (1846) (2), der in exakter Weise auch die Frage der Ausscheidung an sich selbst bearbeitete, mannigfach untersucht worden. Abgesehen von JAY (107), der die Elimination der Borsäure im Harn verfolgte, waren aber bis zum Jahre 1902, als die im pharmakologischen Laboratorium des Kaiserl. Gesundheitsamts aus-

geführten, einen Teil der pharmakologischen Untersuchung über die Wirkungen der Borsäure und des Borax (23-26) darstellenden Ausscheidungsversuche von *mir* (24,109) und Sonntag (110) veröffentlicht wurden, quantitative Versuche nicht angestellt worden. Ueber diese *nach verschiedenen Richtungen* hin *neuerdings erweiterten* Untersuchungen soll im Zusammenhang mit der Besprechung der neueren einschlägigen Literatur [Wiley (33)] nachstehend berichtet werden.

Die Versuche I—III sind bereits in den Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt (24,120) veröffentlicht, die Versuche IV—XI teilweise im Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteilg 1903 (109). Die Versuche XII—XX sind im Jahre 1905 angestellt worden.

Bei der Ausführung dieser Versuche bin ich wiederum aufs dankenswerteste durch Herrn Dr G. Sonntag unterstützt worden.

Schon Binswanger (1846) (2) hat im Harn bei Selbstversuchen und im Harn von Kranken den Beginn und das Ende der Ausscheidung der eingeführten Borsäure durch Prüfung mit der grünbrennenden Borsäureäthylesterflamme festgestellt und überdies die Borsäure aus dem Harn in glänzenden, weissen, schuppigen Blättchen wiedergewonnen. Später hat Jay (1897) (107) unter Anwendung eines im wesentlichen auf der Destillation der Borsäure mit Methylalkohol beruhenden Verfahrens die Borsäure im Harn quantitativ zu bestimmen gesucht. Neuerdings hat Wiley (1904) (33) bei einer grösseren Zahl von Personen, die täglich eine bestimmte Menge Borsäure oder Borax einnahmen, Borsäure zahlenmässig im Harn ermittelt. Die dabei angewendete Methode ist diejenige von Thompson (Suttons Volumetric Analysis. 8. Aufl., S. 98), über die ich Einzelheiten nicht habe finden können. (Vergl. den Schluss der Abhandl.)

Die eigenen Versuche über die Ausscheidung der Borsäure beim Menschen wurden zur Beantwortung folgender Fragen angestellt :

1. *Welche Mengen der in einmaliger Dosis eingeführten Borsäure scheidet der Organismus mit dem Harn aus und in welchem Zeitraum entledigt er sich derselben?*
Ist die Borsäure mit dem Harn ausspülbar?

2. *Wie verläuft die Ausscheidung im Harn, wenn Borsäure wiederholt aufgenommen wird?*

3. *Beteiligen sich noch andere Ausfuhrstätten bei der Ausscheidung der Borsäure aus dem Organismus?*

a) *Wird Borsäure auf die Magendarmschleimhaut abgeschieden?*

b) *Tritt Borsäure in den Speichel über?*

c) *Tritt Borsäure in die Milch über?*

d) *Tritt Borsäure in den Schweiss über?*



Methodik: Bezüglich der für die quantitative Bestimmung der Borsäure in wässerigen Lösungen, Lebensmitteln usw. zur Verfügung stehenden Methoden, kann auf die soeben erschienene kritische Zusammenstellung K. WINDISCHS (1) verwiesen werden. In den nunmehr zu beschreibenden Versuchen wurde die Borsäure durch *Titration* bestimmt und zwar in der phosphorsäurefrei gemachten Aschelösung. Nachdem POLENSKE (136) durch ausgedehnte Versuche festgestellt hatte, dass das Titrationsverfahren der Borsäure mit Natronlauge in Gegenwart von Mannit (als einem der neutral reagierenden mehrwertigen Alkohole, welche eine Boraxlösung sauer machen und einer Borsäurelösung eine stärkere Azidität verleihen, sie aktivieren) für die Bestimmung der dem Fleisch beim Konservieren zugesetzten Borsäure brauchbar ist, konnte die Anwendbarkeit dieses Verfahrens für die Ermittelung der Borsäure im Harn durch systematische Versuche an Harn, dem Borsäure in bekannter Menge zugesetzt war, und an borsäurefreiem Harn erwiesen werden.

5 solche Versuche mit Harn, dem Borsäure (2) zugesetzt worden war, ergaben :

	I.	II.	III.	IV.	V.
Verwendete Harnmenge . . .	1000 c.c.	1000 c.c.	1000 c.c.	100 c.c.	100 c.c.
Borsäure zugesetzt	1,000 gr.	1,000 gr.	1,000 gr.	0,100 gr.	0,050 gr.
Borsäure gefunden	0,995 gr.	0,994 gr.	1,005 gr.	0,099 gr.	0,0512 gr.

Weiter wurde ein nach Einnahme von 2 gr. Borsäure in 8 Stunden gelassener Harn verarbeitet. Der Harn wurde in 2 gleiche Teile geteilt, worauf dem einen 0,5 gr. Borsäure zugesetzt wurden. Auch diese zu borsäurehaltigem Harn noch obendrein zugesetzte Borsäure liess sich ohne Verlust wiederfinden :

DIE VERWENDETE HARNMENGE NACH BORSÄURE-EINNAHME WIRD AUF 1/2 L. AUFGEFÜLLT.		
Borsäure ausserdem zugesetzt	—	0,500 gr.
Borsäure gefunden	0,294 gr.	0,794 gr.
Von der zugesetzten Borsäure wieder gefunden	—	0,500 gr.

(1) K. WINDISCH : *Die Bestimmung der Borsäure.* Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- und Genussmittel. 1905, Band 9, Seite 641.

(2) Für sämtliche Versuche dieser Abhandlung kam ein und dasselbe Präparat einer mehrfach umkristallisierten Borsäure zur Verwendung.



Versuche mit *borsäurefreiem Harn* ergaben, dass in der phosphorsäurefrei gemachten Aschelösung von je 100 c.c. von verschiedenen Harnen, die in gleicher Weise hergestellt war, 0,05, 0,15 und 0,20 c.c. Natronlauge (1) verbraucht wurden. Hierdurch sind die Grenzen für die Genauigkeit gezogen; eine Korrektur anzubringen empfahl sich nicht, noch war sie erforderlich. Bei den zu beschreibenden Versuchen am Menschen, bei denen das allmähliche Abklingen der Borsäureausscheidung verfolgt wurde und wobei grosse Mengen Harn verarbeitet werden mussten, wurden diejenigen Harnmengen, die 2 c.c. oder weniger Natronlauge verbrauchten, für die Berechnung nicht mehr berücksichtigt.

Aus diesen Vorversuchen, die neuerdings mit demselben Ergebnis wiederholt wurden, konnte gefolgert werden, dass « die einem Harn zugesetzte Borsäure so genau wie in wässeriger Lösung bestimmt werden kann (2) ».

Der *Gang der Analyse* war folgender :

Der Harn wird in der Regel in der *Gesammtmenge*, nur bei Tagesharnen, die soviel Borsäure enthielten, dass *einmal* in den angesäuerten Harn eingetauchtes Curcumapapier nach dem Trocknen eine intensive Rotfärbung zeigte, in *Teilmengen* von mindestens 300 c c., *stets aber in 2 Parallelversuchen*, bei alkalischer Reaktion eingedampft und verascht. Die mit heissem Wasser hergestellte Aschenlösung wird zur Entfernung der Phosphorsäure mit Salzsäure angesäuert, mit Eisenchloridlösung im Ueberschuss versetzt, bis zum Sieden erhitzt, mit Natronlauge neutralisiert, schnell abgekühlt, auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt und rasch filtriert. Von der filtrierten phosphorsäurefreien Flüssigkeit werden *Teile* (3) wiederum in Parallelversuchen, zur Entfernung der Kohlensäure mit Salzsäure im Erlenmeyerkölbchen angesäuert und mit aufgesetztem Steigrohr 10 Minuten lang gekocht. Nach dem schnellen Abkühlen erfolgte zur Ermöglichung des Titrierens der Borsäure die vorherige Neutralisierung der Salzsäure durch Natronlauge anfänglich unter Verwendung von Methylorange als Indikator, später zweckmässiger und bequemer nach Jones (135) durch Kaliumjodid und Kaliumjodat, wodurch die Säuren vollständig neutralisiert werden unter Abscheidung von Jod, das durch

(1) 1 c.c. Natronlauge entsprach hier wie überhaupt im ersten Teil der Versuche 0,00605 gr. Borsäure.

(2) Sonntag (110), p. 119.

(3) Die Teilmengen wurden umso grösser gewählt, je geringer die Borsäuremengen im Harn waren, so dass jedesmal eine möglichstgrosse Anzahl c.c. Natronlauge verbraucht wurde.

Zusatz von Natriumthiosulfatlösung gebunden wird. Die nunmehr neutrale (ungefärbte) Flüssigkeit wird unter Verwendung von Phenolphtaleïn als Indikator mit einer durch Baryt kohlensäurefrei gemachten Natronlauge bis zum deutlichen Umschlag in Rot titriert und zwar unter allmählichem Zusatz von 4—5g Mannit. Der Eintritt der bleibenden Rotfärbung erfolgt scharf. Als Endergebnis wird das Mittel aus den zwei Paralleluntersuchungen mit je 2 Titrierungen, die untereinander übereinstimmen müssen, genommen. Ist die Ausfällung der Phosphorsäure nicht völlig gelungen, so dass noch mit Ammoniummolybdatlösung schnell eine gelbe Färbung oder Fällung hervorrufende Mengen von Phosphorsäure vorhanden sind, so wird die Fällung im Filtrat wiederholt, wie in den Versuchen I, II und III (s. vorher), was ohne Verlust an Borsäure geschehen kann.

Die Vorteile der Neutralisierung mit Kaliumjodid und Kaliumjodat bestehen darin, dass diese sehr schnell und sicher auszuführen ist, indem man einfach eine ausreichende Menge einer gesättigten Kaliumjodatlösung, die 10 % Kaliumjodid enthält, zusetzt und dann soviel Natriumthiosulfatlösung zufliessen lässt, bis die Flüssigkeit farblos ist, ferner dass ein besonderer Indikator (Methylorange) nicht notwendig ist, was insofern einen Fehler ausmachen kann, als bei Gegenwart von Phosphorsäure die gegen Methylorange neutrale Lösung — da die Reaktion der Phosphate gegen Methylorange und Phenolphtaleïn verschieden ist, — sich gegen Phenolphtaleïn noch sauer verhält, so dass ein zu hoher Wert für Borsäure sich ergeben würde, und endlich, dass durch Vermeidung des Methylorangees die Titrierung nicht in einer gelblich gefärbten, sondern in einer ungefärbten Lösung erfolgt, in der der Umschlag in Rot sich viel schärfer vollzieht. (Ueber die Anwendung desselben Indikators (Phenolphtaleïn) vor und nach dem Zusatz von Mannit vergl. Windisch (138) S. 659.)

1. *Welche Mengen der in einmaliger Dosis eingeführten Borsäure scheidet der Organismus mit dem Harn aus und in welchem Zeitraum entledigt er sich derselben?*

Eine *einmalige* Menge von **3 gr.** Borsäure wurde von 3 verschiedenen Personen in folgender Weise ausgeschieden :

VERS. No	BEOBACHTUNGSZEIT	BORSÄURE IM HARN AUSGESCHIEDEN	
		in gr.	in Prozenten der eingeführten Mengen
I.	77 Stunden	2,679	89,30
II.	96 »	2,931	97,7
III.	108 »	3,048	101,59

Hieraus ergibt sich, dass abgesehen vom Versuch I an S., der orientierend war und deshalb nur auf 77 Stunden ausgedehnt wurde, praktisch

gesprochen, die gesamte dem Körper zugeführte Menge Borsäure im Harn wieder gefunden wurde Wenn auch diesen durch Summation von mehr als 20 Einzelwerten entstandenen Zahlen nicht eine absolute Sicherheit zukommt, so kann doch als sicher hieraus entnommen werden, dass die Ausscheidung der innerlich genommenen Borsäure jedenfalls ohne nennenswerten Verlust mit dem Harn erfolgte.

Im einzelnen verliefen diese Versuche folgendermassen :

Stunden	Versuch I. (S.)			Versuch II. (R.)			Versuch III. (W.)		
	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Borsäure Prozent der eingeführten Menge	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Borsäure Prozent der eingeführten Menge	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Borsäure Prozent der eingeführten Menge
1	—			50	0,055	1,83 %	63	0,127	4,23 %
2	—			85	0,202	6,73 »	78	0,192	6,40 »
3	—			115	0.278	9,27 »	100	0,185	6,17 »
4	—			150	0,225	7,50 »	76	0,130	4,33 »
5	—						70	0,125	4,17 »
6	—	1,229	40,97 %	180	0,320	10,67 »	86	0,150	5,00 »
7	—						44	0,088	2,93 »
8	—			102	0,240	8,00 »	46	0,098	3,27 »
9	—						55	0,101	3,37 »
10	—						60	0,091	3,03 »
11	—			330	0,404	13,47 »			
12	—						108	0,188	6,27 »
1—12	—	1,229	40,97 »	1012	1,724	57,47 »	786	1,475	49,17 »
13—14	—						—	0,191	6,37 »
15—16	—	0,606	20,20 »	285	0,263	8,77 »	138	0,210	7,00 »
17—24	—			260	0,291	9,70 »	—	0,305	10,17 »
13—24	—	0,606	20,20 »	545	0,554	18,47 »	—	0,706	23,53 »
während d. 1. Tages	—	**1,835**	**61,17 »**	1557	**2,278**	**75,93 »**	—	**2,181**	**72,70 »**
25—36	—	0,481	16,03 »	—	0,303	10,10 »	—	0,167	5,57 »
37—48	—	0,169	5,63 »	—	0,131	4,37 »	—	0,212	7,07 »
während d. 2. Tages	—	**0,650**	**21,67 »**	—	**0,434**	**14,47 »**	—	**0,379**	**12,63 »**
49—60	—	0,108	3,60 »	—	[0,090]	[3,00] »	—	0,146	4,87 »
61—72	—	0,063	2,10 »	—	0,067	2,23 »	—	0,131	4,37 »
während d. 3. Tages	—	**0,171**	**5,70 »**	—	**0,157**	**5,23 »**	—	0,277	9,23 »
73—77	—	0,023	0,77 »	Stunden 73—84	0,038	1,27 »	Stunden 73—84	0,122	4,07 »
—	—	—	—	85—96	0,024	0,80 »	85—86	0,055	1,83 »
—	—	—	—	während d. 4. Tages	**0,062**	**2,07 »**	während d. 4. Tages	**0,177**	**5,90 »**
							97—108	0,034	1,13 »

Die mit dem Morgenkaffee genommene Borsäure (3 gr.) war nach 12 Stunden bei S. zu 40,97 Prozent, bei R. zu 57,47 Prozent und bei W. zu 49,17 Prozent, d. h. etwa zur Hälfte, aus dem Körper heraus. Zur Abscheidung der anderen Hälfte brauchte der Körper — soweit sich dies ziffernmässig verfolgen liess — die 7- bis 8 fache Zeit.

Von dieser einmaligen Gabe von 3 gr. waren ausgeschieden :

	Vers. I (S) in gr.	Vers. II (R) in gr.	Vers. III (W) in gr.	Vers. IV (W) in gr.	Vers. V (W) in gr.	Vers. VI (W) in gr.	Vers. VII (R) in gr.	Vers. VIII (W) in gr.
Nach 12 St.	1,229	1,724	1,475	1,548	1,438	1,496	1,729	1,444
» 24 »	1,835	2,278	2,181	2,153	2,065	2,088	—	—
» 48 »	2,485	2,712	2,560	2,657	—	—	—	—
» 72 »	2,656	2,869	2,837	—	—	—	—	—
» 96 »	—	2,931	3,014	—	—	—	—	—
» 108 »	—		3,048	—	—	—	—	—

wobei die Ergebnisse der Versuche IV. bis VIII. hier angefügt sind.

Stellt man die Werte für die in den einzelnen Stunden ausgeschiedenen Mengen Borsäure graphisch dar (der Abhandlung SONNTAGS (S. 122 und 123)(1) entnommen), so ergibt sich :

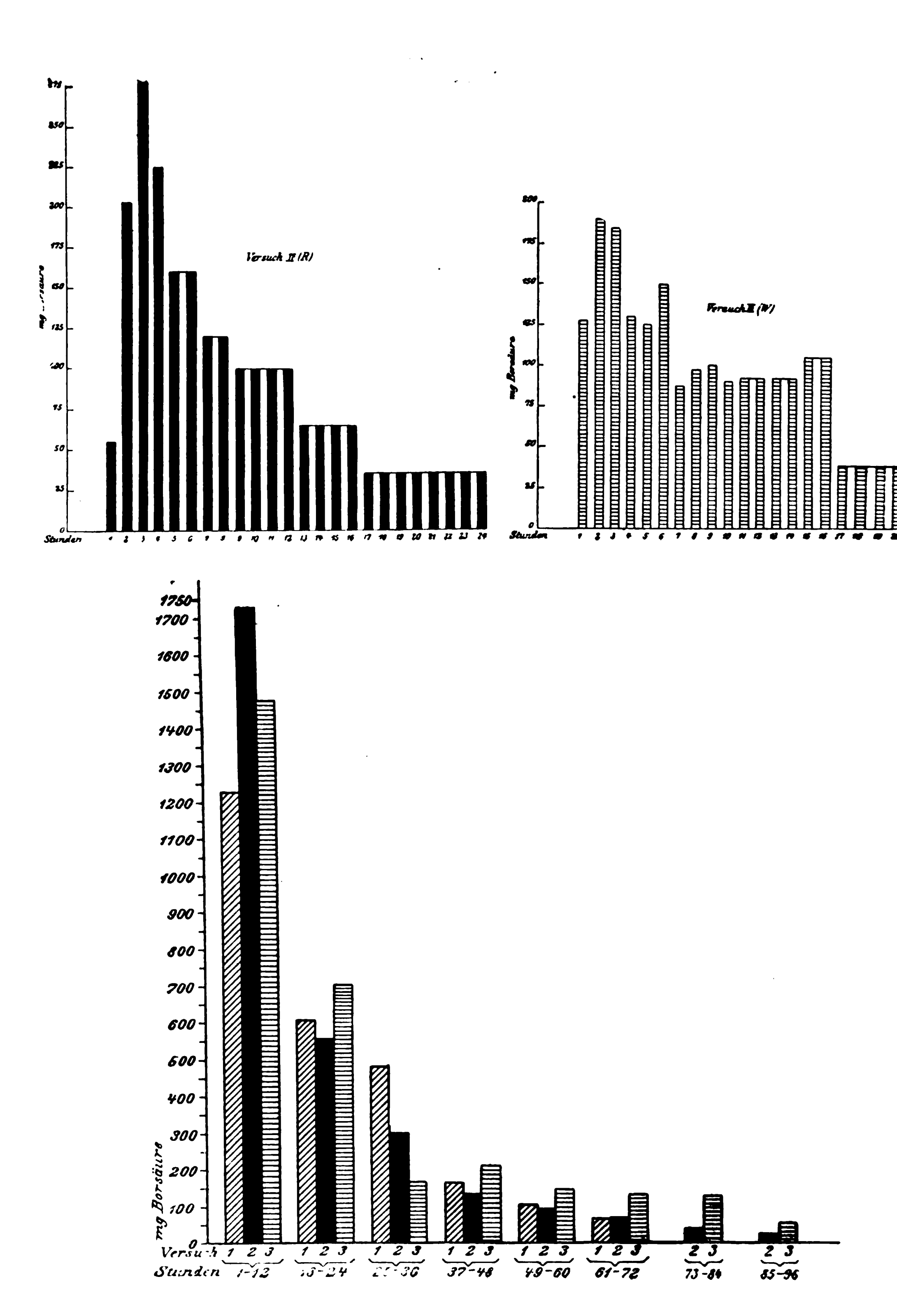
Die Kurve stieg bei R. von einem niedrigen Wert in der ersten Stunde steil in der zweiten Stunde an, erreichte den Gipfel in der dritten Stunde; bei W. erhob sie sich von einem etwas höheren Wert (als bei R.) in der ersten Stunde während der nächsten Stunde auf ihren höchsten Punkt, blieb in der dritten Stunde fast auf derselben Höhe und fiel dann mit einzelnen Schwankungen ganz allmählich ab.

In den ersten Stunden verlief die Ausscheidung der Borsäure im Harn, in Prozenten der eingeführten Menge ausgedrückt :

EINGEFÜHRT 3 gr.	Vers. II (R)	Vers. III (W)
1. Stunde	1,83 Prozent	4,23 Prozent
2. »	6,73 »	6,40 »
3. »	9,27 »	6,17 »
4. »	7,50 »	4,33 »
Summa in 4 Stunden	25,33 Prozent	21,13 Prozent

Gelegentlich der beiden *Speichel*versuche (Versuch XII und XIII) wurden die 5- bzw. 7 stündigen Harnmengen nach Einnahme von **2 gr.**

(1) Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamte (Verlag von JULIUS SPRINGER, Berlin) Bd. 19, 1902.


Versuch II (R)
Versuch III (W)
mg Borsäure
Stunden
Versuch 1 2 3
Stunden 1-12
37-48
49-60
61-72
73-84
85-96

Borsäure stündlich untersucht. Auch in diesen Versuchen zeigte die Ausscheidungskurve die gleiche Form, wie aus nachstehender Zusammenstellung herausgelesen werden kann :

EINGEFÜHRT 2 gr.	Vers. XII (R)		Vers. XIII (W)	
1. Stunde	0,093 gr.	4,65 %	0,074 gr.	3,70 %
2. »	0,106 »	5,30 »	0,119 »	5,95 »
3. »	0,122 »	6,10 »	0,109 »	5,45 »
4. »	0,099 »	4,95 »	0,087 »	4,35 »
Summa in 4 Stunden	0,420 gr	21,00 %	0,389 gr.	19,45 %
5. Stunde	0,089 »	4,42 »	0,077 »	3,85 »
6. »	—		0,077 »	3,85 »
7. »	—		0,064 »	3,22 »

Die gleiche Form zeigte die Ausscheidungskurve, als im Versuch IX (S) **1 gr.** Borsäure eingenommen wurde :

EINGEFÜHRT 1 gr.	Vers. IX (S)	
1. Stunde	0,011 gr.	1,1 %
2. »	0,052 »	5,2 »
3. »	0,069 »	6,9 »
4. »	0,044 »	4.4 »
Summa in 4 Stunden	0,176 gr.	17,6 %

Nach einmaliger Gabe von 3 gr. Borsäure war der Körper erst nach 5, 8 und 9 Tagen von der Borsäure wieder frei.

Die Ausscheidung klang allmählich ab; anfänglich fiel die qualitative Reaktion noch im Harn selbst positiv aus, dann nur noch im eingeengten Harn, und endlich in der Aschenlösung, bis sie auch darin nicht mehr gelang.

Diese und andere von ROST (124) und SONNTAG (110) beschriebenen, hier aber nicht näher zu erwähnende Versuchseinzelheiten bestätigen die früheren Angaben über das lange Verweilen der Borsäure im Organismus.

Zur Beantwortung der von SONNTAG (a. a. O. Seite 124) aufgeworfenen Frage, ob die Ausscheidungsziffern bei derselben Person in zeitlich getrennten Versuchen annähernd dieselben Werte ergeben, liefern die drei unter annähernd den gleichen Lebensbedingungen ausgeführten Versuche an W. einen Beitrag.

Die Versuchsperson W. schied in zeitlich getrennten Versuchen von 3 gr. Borsäure mit dem Harn aus :

	In 12 Stunden	In 24 Stunden	In 48 Stunden
Im Versuch III	1,475 gr. = 49,17 Proz.	2,181 gr. = 72,70 Proz.	2,560 gr. = 85,33 Proz.
» » IV	1,548 » = 51,60 »	1,153 » = 71,77 »	2,657 » = 88,57 »
» » V	1,438 » = 47,93 »	2,065 » = 68,83 »	

d. h. Mengen, die als sehr gleichmässig bezeichnet werden dürfen.

Auch die Ergebnisse der an einer anderen Versuchsperson (Rost) ausgeführten Versuche lassen sich in dieser Richtung verwerten. Rost schied in 2 zeitlich von einander getrennten Versuchen jedesmal nicht unbeträchtlich grössere Mengen Borsäure aus als zum Beispiel die Versuchsperson W. und zwar in 12 Stunden 1,724 = 57,5 % und 1,729 = 57,6 %. Auch in den einzelnen Stunden lagen die Werte bei R. höher als bei W., wie auch die Stundenwerte der beiden vorher beschriebenen Speichelversuche XII und XIII an R. und W. zeigen.

Hieraus folgt : Die innerlich genommene Borsäure liess sich in den beiden genügend lange ausgedehnten Versuchen an 2 verschiedenen Versuchspersonen im Harn ohne nennenswerten Verlust wiederfinden. Bei Analysierung der Stundenharne konnte festgestellt werden, dass das Maximum der Ausscheidung in der 2. oder 3. Stunde nach Einnahme der Borsäure liegt (9,2 % der eingeführten Menge im Stunden-Maximum) und von da mit kleinen Schwankungen allmählich abfällt. Nach 12 Stunden haben rund 50 % den Organismus verlassen; innerhalb 3—5 Tagen ist die quantitativ zu verfolgende Borsäureausscheidung beendet. Der qualitative Nachweis von Borsäure im eingeengten Harn bzw. in der Lösung der Harnasche gelingt noch bisweilen bis zum 9. Tag.

Ist die Borsäure mit dem Harn ausspülbar ?

Da in den Versuchen I bis III das Kurvenbild dem der *Wasser-* und der *Stickstoffausscheidung* sehr ähnelte, war vermutet worden, es möchten die Unregelmässigkeiten in den Ausscheidungswerten mit dem wechselnden Flüssigkeitsstrom im Körper, mit den Schwankungen der Harnmenge, zusammenhängen. In drei zur Entscheidung dieser Frage angestellten Versuchen konnte jedoch mit Bestimmtheit nachgewiesen werden, dass die Borsäure den Wasserschwankungen im Körper *nicht folgt*, wie in denselben Versuchen der Stickstoff. Dabei erwies es sich als gleichgültig, ob während der 7. Stunde (Versuch VII) 1 Liter Flüssigkeit oder bei Beginn der 4. und der 7. Stunde (Versuch VI) je 1 Liter, oder zugleich mit dem Frühstück und der Borsäure (Versuch VIII) während 25 Minuten 2 Liter Flüssigkeit genossen wurden. Versuchspersonen waren W. und R.

Es folgen zunächst diese Versuche, in denen jedesmal 3 gr. Borsäure zu Beginn genommen wurden, in übersichtlicher Nebeneinanderstellung.

Versuche an Rost :

STUNDEN	Versuch II		Versuch VII		
	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.
1.	50	0,055	46	0,085	0,703
2.	85	0,202	52	0,230	0,770
3.	115	0,278	80	0 233	0,850
4.	150	0,225	116	0,206	0,938
5.	90	0,160	91	0,146	0,725
6.	90	0,160	91	0,146	0,725
7.	51	0,120	**370** (1)	**0,150**	**1,001**
8.	51	0,120	**670**	**0,107**	**0,770**
9.	82,5	0,101	76	0,102	0,584
10.	82,5	0,101	82	0,105	0,616
11.	82,5	0,101	140	0,107	0,763
12.	82,5	0,101	146	0,112	0.847
	1012	1,724	1960	1,729	9,292

Versuche an Weitzel :

STUNDEN	Versuch III		Versuch IV			Versuch V		
	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.	Harnmenge in c c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.
1.	63	0,127	102	0 127	0,798	80	0,149	1,092
2.	78	0,192	84	0,206	0,735	70	0,187	0,903
3.	100	0,185	162	0,211	0,938	76	0,142	0,791
4.	76	0,130	124	0,149	0,791	64	0 128	0,721
5.	70	0,125	120	0,143	0,756	62	0,125	0,687
6.	86	0,150	60	0,113	0,620	46	0,100	0.569
7.	44	0.088	64	0,121	0,606	48	0,109	0,639
8.	46	0,098	56	0,095	0,574	40	0,089	0,542
9.	55	0,101	56	0,100	0,616	50	0,098	0,674
10.	60	0,091	82	0,111	0,777	64	0,115	0,770
11.	54	0,094	68	0,098	0.693	64	0,106	0,742
12.	54	0,094	50	0,074	0.654	56	0,090	0,707
	786	1.475	1028	1,548	8,558	720	1,438	8,837

(1) 1 l. Pilsener Bier getrunken.

Versuche an Weitzel (Fortsetzung).

Stunden	Versuch VI			Versuch VIII		
	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.
1.	85	0,151	0,787	**190** (2)	**0,122**	**0,805**
2.	90	0,192	0,868	**1140**	**0,206**	**1,057**
3.	116	0,173	0,882	**550**	**0,189**	**0,718**
4.	**375** (1)	**0,157**	**1,001**	190	0,155	0,763
5.	**602**	**0,128**	**0,882**	95	0,118	0,581
6.	114	0,117	0,682	84	0,110	0,588
7.	**480** (1)	**0,120**	**0,882**	80	0,105	0,570
8.	**440**	**0,103**	**0,721**	50	0,083	0,462
9.	90	0,085	0,525	100	0,110	0,812
10.	80	0,099	0,630	68	0,091	0,578
11.	74	0,090	0,581	64	0,086	0,630
12.	78	0,081	0,595	60	0,069	0,665
	2624	1,496	9,036	2671	1,444	8,229

Versuch N° VII. — 7 h. 15′—7 h. 22′ Frühstück : 2 Glas Kaffee, 1 Ei, 2 Butterbrötchen, 3 gr. Borsäure; 10 h. 5′ und 10 h. 20′, je 50 c.c. Milch; 11 h. 45′, 1 Brötchen; 1 h. 20′—2 h. 5′, 1 l. Pilsener Bier; 2 h. 00′, 1 Brötchen; 4 h. 25′, Mittagbrot; 6 h. 25′, 1 Glas Bier.

Versuch N° IV. — 8 h. 00′—8 h. 5′ Frühstück : 2 Tassen Kaffee (400 c.c.), 1 Ei, 2 Butterbrötchen, 3 gr. Borsäure; 9 h. 50′ und 10 h. 5′, je 50 c.c. Wasser; 12 h. 30′ 1 Butterbrötchen; 2 h. 45′, 2. Brötchen; 4 h. 30′, Mittagbrot und 1 Flasche Bier (350 c.c.); 8 h. 15′, Abendbrot.

Versuch N° V. — Wie bei IV.

Versuch N° VI. — 8 h.—11 h., wie bei IV und V; 11 h.—11 h. 10′, 1 l. Pilsener Bier; 12 h. 30′, 1 Butterbrötchen; 2 h —2 h. 15′, 1 l. Pilsener Bier; 2 h. 45′, 1 Butterbrötchen; 4 h. 30′, Mittagbrot und 1 Flasche Bier; 8 h. 15′, Abendbrot.

Versuch N° VIII. — 9 h.—9 h. 5′, Frühstück : 1/2 l. Kaffee, 2 Butterbrötchen, 1 Ei, 3 gr. Borsäure; 9 h. 5′—9 h. 15′, 1 l. Tee; 9 h. 15′—9 h. 24′, 1/2 l. Tee; 11 h. 30′, 100 c.c. Wasser; 1 h. 30′, 1 Butterbrötchen; 3 h. 45′, 1 Butterbrötchen; 4 h. 30′, Mittagbrot und 1 Flasche Bier; 8 h 15′, Abendbrot (3).

Im Versuch VIII schied W. nach Aufnahme von 2 Liter Flüssigkeit 1140 c.c. Harn in der 2. Versuchsstunde aus; trotzdem stieg die Menge

(1) Je 1 l. Pilsener Bier getrunken.

(2) 2 l. Flüssigkeit getrunken.

(3) Innerhalb der ersten 8 Stunden wurde also die gleiche Flüssigkeitsmenge aufgenommen und zwar stets zu bestimmten Zeiten und eine annähernd gleiche (aber nicht analysierte) Nahrung genossen; *nach* der achten Stunde war die Ernährung wieder die

der ausgeschiedenen Borsäure nicht an. Stellt man zum Vergleich Harnzahlen und Borsäuregehalt derselben Stunde aus anderen Versuchen zusammen, so ergibt sich wohl einwandfrei, dass die Borsäure unabhängig von den Schwankungen des Wassers bei Organismusdurchspülung ausgeschieden wird.

In der 2 Versuchsstunde wurden von W. ausgeschieden :

	HARNMENGEN in c.c.	BORSÄURE IM HARN	
		in gr.	in Proz.
Versuch III	78	0,193	6,40
» IV	84	0,206	6,87
» V	70	0,187	6,23
» VI	90	0,192	6,40
» VIII	**1140**	**0,206**	6,87

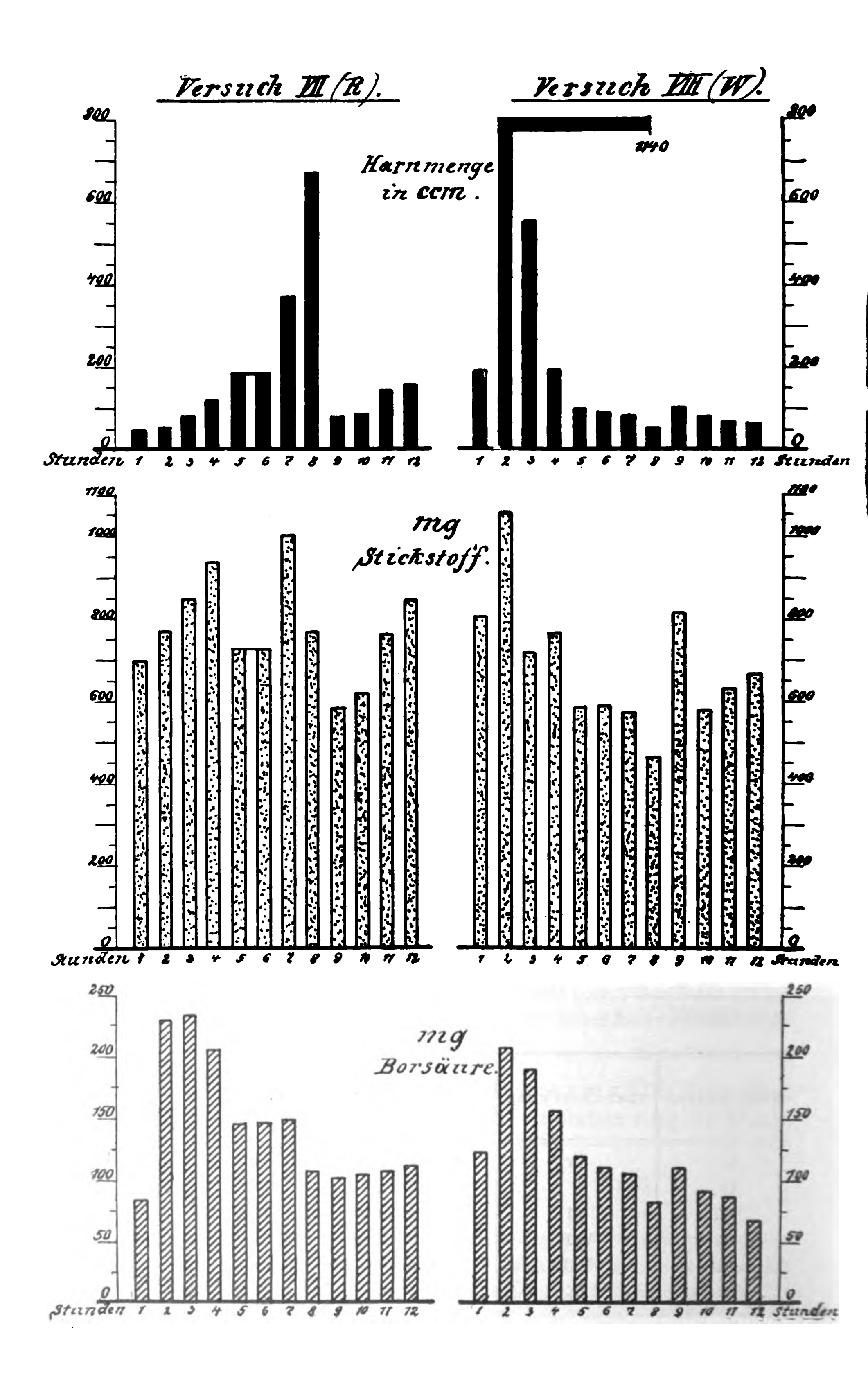
Die im Versuch an R. (Versuch VII) auftretende Zunahme von 0,004 gr. und diejenige von 0,003 gr. bei W. (Versuch VI) von der 6. zur 7. Stunde sind weit niedriger als die Schwankungen in den betreffenden Einzelstundenwerten ohne gesteigerte Flüssigkeitszufuhr. In dem Versuch VII stellt sich — entsprechend den Erfahrungen der Physiologie, dass der Stickstoff ausspülbar ist — nach der Aufnahme eines Liters Flüssigkeit ein Ansteigen des Harnstickstoffs von 0,725 auf 1,001 gr., in dem Versuch VI von 0,882 ebenfalls auf 1,001 gr. ein. Diese beiden Stickstoffwerte sind die höchsten Werte in sämtlichen Versuchen.

Auch in den Zwölfstundenwerten wurden keine höheren Zahlen als ohne gesteigerte Flüssigkeitszufuhr erhalten.

---

für die betreffende Person übliche. Die Versuchsbedingungen dürfen, nach den Harnstickstoffzahlen zu schliessen, als genügend gleichmässig betrachtet werden.

VERSUCHSPERSON	VERSUCHSNUMMER	DATUM	STICKSTOFF	
			innerhalb 12 St. im Harn in gr.	innerhalb 24 St. im Harn in gr.
W.	IV	28. April 1902	8,558	16,429
W.	V	30. Mai 1902	8,837	16,278
W.	VI	16. Juni 1902	9,036	15,525
W.	VIII	23. September 1902	8,229	nicht bestimmt
R.	VII	23. Juni 1902	9,292	» »
S.	IX	Juni 1902	8,098	» »



Versuch VII (R).
Versuch VIII (W).
Harnmenge in ccm.
1140
800
600
400
200
0
Stunden 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
mg Stickstoff.
1100
1000
800
600
400
200
0
mg Borsäure.
250
200
150
100
50
0

In 12 Stunden wurden von R. und W. ausgeschieden :

	HARNMENGE in c.c.	BORSÄURE IM HARN in gr.	in Proz.
Von ROST :			
Versuch II	1012	1,724	57,47
» VII (1 Liter Flüssigkeit extra)	**1960**	**1,729**	**57,63**
Von WEITZEL :			
» III	786	1,475	49,17
» IV	1028	1,548	51,60
» V	720	1,438	47,93
» VI (2 Liter Flüssigkeit extra)	**2624**	**1,496**	**49,87**
» VIII (2 L. Flüssigkeit bei Beginn des Versuchs)	**2671**	**1,444**	**48,13**

Nur scheint während der Mittagsmahlzeiten mit dem Ansteigen des Stickstoffgehalts des Stundenharns eine geringe Erhöhung der Borsäureausfuhr einherzugehen.

Die Borsäure verhält sich also wesentlich anders als das Kochsalz, das ebenfalls annähernd vollständig durch die Nieren mit dem Harn abgegeben wird, das aber sehr schnell den Körper verlässt und das den *Wasserschwankungen* im Harn folgt, wie neuerdings wieder durch H. MEYER(1) bestätigt worden ist. In Folge der Fähigkeit des Körpers, den normalen Kochsalzgehalt zu erhalten, wird bei Zufuhr eines gewisse Grenzen übersteigenden Ueberschusses dieser alsbald abgegeben, wie C. VOIT(2), FALCK(3) und RÖHMANN(4) durch Versuche gezeigt haben.

Somit gehört die Borsäure zu denjenigen Stoffen, deren Ausscheidung durch Diurese nicht beeinflusst wird, wie Harnsäure, Phosphate, Zucker bei Phloridzindiabetes (H. MEYER). Für diese nimmt H. MEYER auf Grund ausgedehnter Versuche als Ursache dieser Unabhängigkeit in der Ausscheidung von der Diurese das Vorhandensein in kolloidalem Zustand an. In welcher Weise die Borsäure im Körper zurückgehalten wird, ob in den Geweben fixiert, in Fett oder fettähnlichen Stoffen gelöst oder ob sie

(1) H. MEYER : *Ueber Diurese.* Sitzungsber. der Ges. z. Beförderung der ges. Naturwiss. zu Marburg, 1902, Nr 6 (Juli). Vgl. hierzu LOEWI, Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1902, Bd, XLVIII, S. 410.

(2) C. VOIT : *Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes... auf den Stoffwechsel.* München, 1860, S. 46.

(3) FALCK : *Ein Beitrag zur Physiologie des Chlornatriums.* Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol, 1872, Bd. LVI, S. 315.

(4) RÖHMANN : *Ueber die Ausscheidung der Chloride im Fieber.* Zeitschr. f. klin. Medicin, 1880, Bd. 1, S. 513.

in kolloidalem Zustand kreist, darüber können sichere Angaben nicht gemacht werden.

Es dürfte nicht ohne Interesse sein, hier auf die Untersuchungen von Anten (1) und Jenny (2), die unter Heffters Leitung seither veröffentlicht worden sind, hinzuweisen. Von Anten wurde an verschiedenen gesunden Personen die Ausscheidung einer ein- oder mehrmaligen Gabe von Jodkalium stundenweise quantitativ kolorimetrisch untersucht. Das Jodkalium wird nur zu rund 75 Proz. mit dem Harn ausgeschieden, während der übrige Teil mit dem Speichel und mit anderen Ausscheidungen den Körper verlassen dürfte. 0,5 gr Jodkalium wurden in etwa 40 Stunden, zwei solcher Gaben in etwa 56 Stunden, drei solcher Gaben in etwa 77 Stunden ausgeschieden. In allen Fällen war der Speichel früher frei von Jodkalium als der Harn. Sowohl die Kurvenform, als auch die Kurvenhöhe ähnelt sehr derjenigen bei der Borsäure. Das Maximum der Ausscheidung im Harn fiel in die dritte Stunde. In den Versuchen Jenny's zeigten sich bisweilen Abweichungen von dem Maximum der Ausscheidung in der dritten Stunde. Merkwürdigerweise gelang es nur durch eine Theobromindoppelverbindung (Th. natrio-aceticum) und durch Emserwasser ebensowie durch Pilsener Bier die Jodausfuhr im Harn um ein weniges zu steigern, nicht aber durch Berner Bier.

2. *Wie verläuft die Ausscheidung im Harn, wenn Borsäure wiederholt aufgenommen wird?*

In vier Versuchen (an S., R. und zwei anderen Personen) wurde der Verlauf der Ausscheidung *mehrerer* Gaben beobachtet.

S., der innerhalb 13 Stunden 6 gr. Borsäure nahm, schied während 24 Stunden 2,935 gr., also etwa die Hälfte der eingeführten Gesammtmenge mit dem Harn aus. Die Gaben wurden bei Beginn der 1., 5., 9., 11., 13. und 14. Stunde eingenommen.

Die im Harn zur Ausscheidung gelangten Mengen Borsäure betrugen:

Nach der ersten Gabe von 1 gr.	Nach der zweiten Gabe von 1 gr.	Nach der dritten Gabe von 1 gr.
In der 1. Stunde 0,011 gr.	In der 5. Stunde 0,091 gr.	In der 9. Stunde 0,087 gr.
» » 2. » 0,052 »	» » 6. » 0,102 »	» » 10. » 0,142 »
» » 3. » 0,069 »	» » 7. » 0,085 »	
» » 4. » 0,044 »	» » 8. » 0,085 »	

(1) Anten: *Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1902, Bd. XLVIII, S. 331.

(2) Jenny: *Ueber die Beeinflussung der Jodkaliumausscheidung durch Diuretica nebst Untersuchungen über die Ausscheidung bei Nephritikern.* Diss. Bern. 1904.

NACH DER VIERTEN GABE von 1 gr.	NACH DER FÜNFTEN UND SECHSTEN GABE von 1 gr.
In der 11. Stunde 0,153 gr.	In der 13. Stunde 0,175 gr.
» » 12. » 0,125 »	» » 14. » 0,163 »
	» » 15. » 0,177 »
	» » 16. » 0,260 »

Man sieht hieraus, dass die Ausscheidungskurve nach der zweiten Gabe von 1 gr. Borsäure annähernd dieselbe Form hat wie diejenige nach der ersten Gabe, nur dass sie entsprechend höher steht. Das Maximum der Ausscheidung liegt in der 16. Stunde (in der dritten Stunde nach der letzten Borsäureaufnahme); diese Menge von 0,260 gr. Borsäure kommt noch nicht einmal derjenigen gleich, die R. im Versuch II nach einmaliger Dosis von 3 gr. Borsäure in der dritten Stunde ausschied (0,278 gr.).

R. nahm im Versuch XIV an vier auf einander folgenden Tagen morgens 8 Uhr je 2 gr. Borsäure.

TAG	EINGENOMMEN	IM HARN AUSGESCHIEDEN
1.	2 gr.	1,3802
2.	2 »	1,6684
3.	2 »	1,7685
4.	2 »	1,8560
	8 gr.	6,6731

Endlich wurden die Reste der Harne der Personen Brakelmann und Albrecht, (aus den Stoffwechselversuchen V und VI (24, 26) während ihres Aufenthalts im Respirationsapparat RUBNERS (26) und bei Versuch V in den sich anschliessenden Tagen ausserhalb des Apparats) untersucht. Die Ergebnisse waren folgende :

DATUM	BORSÄURE eingenommen in gr.	Im Harn ausgeschiedene BORSÄURE in gr.	DATUM	BORSÄURE eingenommen in gr.	Im Harn ausgeschiedene BORSÄURE in gr.
Versuch X (BR.)			1901		
1901 29. Oktober	3	1,869	11. November	3	1,081
30. »	3	2,279	12. »	3	2,411
31. »	3	2,692	13. »	3	2,712
1. November	3	2,733	14. »	3	2,608
2. »	3	2,842	Versuch XI (ALBR.)		
3. »	3	2,138	8. November	3	1,849
4. »	3	3,055	9. »	3	2,522
5. »	—	0,918	10. »	3	3,026
6. »	—	0,318	11. »	3	2,920
7. »	—	0,156	12. »	3	2,644
8. »	—	0,178	13. »	3	2,232
9. »	—	0,121	14. »	3	2,219
10. »	—	0,064			

Diese Befunde stehen insofern im Einklang mit den Versuchen WILEYS (33[c]), als dieser ebenfalls nach beendigter Borsäuredarreichung im Harn noch Tage lang Borsäure im Harn nachweisen konnte, wie die hierunter folgenden Ergebnisse seiner sechs ersten Versuche beweisen.

TAG	No 1 BORSÄURE		No 2 BORSÄURE		No 3 BORSÄURE		No 4 BORSÄURE		No 5 BORSÄURE		No 6 BORSÄURE	
	zugeführt in gr.	im Harn aus-geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus-geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus-geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus-geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus-geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus-geschieden in gr.
1.	1	0,6049	1	0,5582	1	0,5702	1	0,6184	1	0,5513	1	0,5029
2.	1	0,8713	1	0,8642	1	0,8029	1	0,8650	1	0,7932	1	0,7882
3.	1	0,9028	1	0,9341	1	0,9057	1	0,9132	1	0,8444	1	0,8517
4.	1	0,9387	1	0,9357	1	0,8743	1	0,9278	1	0,8873	1	0,8799
5.	1	0,9213	1	0,9412	1	0,8881	1	0,9311	1	0,8901	1	0,9009
6.	2	1,1321	2	1,2411	2	1,2167	2	1,2289	2	1,4013	2	1,4098
7.	2	1,6039	2	1,6245	2	1,2976	2	1,3746	2	1,6081	2	1,5878
8.	2	1,7514	2	1,7489	2	1,7451	2	1,6131	2	1,5941	2	1,6047
9.	2	1,7821	2	1,8018	2	1,4763	2	1,5028	2	1,6054	2	1,6457
10.	3	1,9821	3	2,0011	3	1,7516	3	1.8879	3	1,8547	3	1,8019
11.	3	2,2837	3	2,2440	7(?)	3,9124	1	1,3125	3	2,1077	3	1,9529
12.	3	2,4016	3	2,4579	2	3,3233	3	1,4341	3	2,2139	3	2,2012
13.	3	2,5356	3	2,4214	2,5	2,9002	2,5	1,5816	3	2,3393	3	2,1075
14.		1,0683		1,6422		0,9323		1,2104		1,5562		1,6960
15.		0,8545		0,5154		0,3702		0,2253		0,2271		0,3157
16.		0,1061		0,1176		0,0589		0,1114		Spuren		0,0869
17.		Spuren		0,0790		0,0771		Spuren		»		0,0718
18.		»		Spuren		Spuren		»		»		Spuren
19.		»		»		»		»				
20.		»		»				»				
21.												

Im übrigen ist WILEY insofern zu einem andern Ergebnis gekommen, als er auf Grund seiner fünf Versuchsreihen behauptet, durchschnittlich nur 77 % der eingeführten Borsäure im Harn wiedergefunden zu haben.

WILEY	Reihe 1	Reihe 2	Reihe 3	Reihe 4	Reihe 5	GESAMT
Borsäure eingeführt . . gr.	150,00	98,00	132,90	99,50	127,00	607,40
Borsäure im Harn gefunden »	124,58	81,19	84,90	82,55	95,47	468,69
%	83,05	82,85	63,88	82,96	75,17	77,16

Da die Methode, welche von WILEY zur Borsäurebestimmung im Harn angewendet wurde, im einzelnen nicht angegeben ist, insbesondere

auch nicht vermerkt ist, ob systematische Versuche an Harn, dem Borsäure zugesetzt war, ausgeführt worden sind, hat diese Methode nicht nachgeprüft und mit dem von uns eingeschlagenen Verfahren verglichen werden können. (Vergleiche den Schluss dieser Abhandlung.)

Wenn auch zufolge der Ergebnisse der eigenen Versuche als ausgeschlossen gelten kann, dass eine in betracht kommende Menge Borsäure, sei es unresorbiert mit dem Stuhl, sei es durch den Speichel, den Schweiss (oder die Milch) abgeschieden wird, so ist meine (109) früher ausgesprochene Behauptung, dass die innerlich eingegebene Borsäure ohne Verlust mit dem Harn wieder abgegeben wird, nicht nur auf den eindeutigen Harnbefund gestützt, sondern ausser den Erfahrungen anderer Autoren auch durch das Ergebnis der Untersuchung der Kote in einigen Versuchen auf ihre Richtigkeit geprüft worden, worüber hier berichtet sei:

Die Untersuchung der Darmentleerung auf Borsäure nach Eingabe von Borsäure.

Bei der Untersuchung der Kote in den Versuchen X und XI schwankten die Mengen der im Tageskot gefundenen Borsäure zwischen 0 und 0,00895; nur einmal betrug sie 0,0183, d. h. also 0 bis 9 bis 18 mgr. bei einer täglichen Zufuhr von 3000 mgr. Borsäure. Diese Mengen sind zu klein, um sie bei der ziffernmässigen Verfolgung der Ausscheidung der Borsäure unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen zu berücksichtigen.

Was die *Methodik* bei der Untersuchung des Kots, Speichels, Schweisses und der Milch betrifft, so ist sie dieselbe, die für den Harn erprobt worden ist. Durch systematische Versuche konnte nachgewiesen werden, dass ein minimaler Verbrauch von Natronlauge (einige Tropfen einer Lauge, von der 1 c.c. 0,00502 gr. Borsäure (H_3BO_3) entspricht) bei allen diesen Objekten eintraf. Auch musste die Ausfällung der Phosphate überall (selbst im Schweiss) vorgenommen werden.

3. *Beteiligen sich ausser der Niere noch andere Ausfuhrorgane an der Ausscheidung der Borsäure aus dem Organismus?*

A) *Wird Borsäure auf die Magendarmschleimhaut abgeschieden?*

Die von mir 1899 (108) angestellten Versuche an *Kaninchen* ergaben, dass in allen Fällen, sowohl nach intravenöser als auch nach subkutaner Einverleibung von Borax in Lösung, Borsäurereaktion im Inhalt des Magendarms vorhanden war. Die intensivste Rötung des Curcumapapiers zeigte der Dünndarm; daran schloss sich der Dickdarm und am schwächsten reagierend der Magen. Die für Borsäure charakteristische Flammenfärbung (Borsäureäthylester) gelang nur mit dem Inhalt des Dünndarms und des Dickdarms anzustellen.

Die Borsäure schliesst sich also an die grosse Reihe von Stoffen an, die zu einem mehr oder weniger grossen Teil auf die Schleimhaut des Magendarms ausgeschieden werden.

Quantitative Versuche wurden seinerzeit nicht angestellt.

Neuerdings ist ein entsprechender Versuch an einem *Hund* ausgeführt und dabei die in dem Innern der einzelnen Darmabschnitte vorhandene Borsäure *quantitativ* bestimmt worden.

Einem tief mit Chloroform narkotisierten Hund wurden 43 c.c. einer 8 %-igen Lösung von krystallwasserhaltigem Borax (= 3,44 gr. Borax) von 1 h. 48′—2 h. 10′ in die Drosselvene einfliessen gelassen. 2 h. 30′, d. h. 20 Min. nach Beendigung des Einlaufs, Beginn der Verblutung, die 2 h. 39′ endet. Der Tod des Tieres tritt 2 h. 48′ ein. Das aufgefangene Blut wird durch Schlagen defibriniert und filtriert. Nach dem Verbluten des Tieres werden die nachgenannten Teile nach beidseitiger Unterbindung herausgeschnitten, unter fliessendem Wasser aufgeschnitten und ihr Inhalt aufgefangen: Magen (fast leer), Darm, Dickdarm, Blase (gefüllt). Der Dünn- und Dickdarm werden reichlich mit Wasser ausgespült.

Versuch XX. — 11. Mai 1905	Curcuma-Reaktion direkt angestellt	Quantitative Untersuchung Borsäure in gr.
Blut	—	0,104
Harn	intensiv	0,264
Mageninhalt	deutlich	0,004
Dünndarminhalt (sehr verdünnt)	fraglich	0,005
Dickdarminhalt	schwach	0,0015 (?)

Dass H. Quincke 1868 an einem Hund mit Thiry'scher (49) Fistel, dem in 2 Versuchen jedesmal 4 gr. Borax in den Magen eingeführt wurden, in der ausgespülten Darmschlinge nach 4, 8 und 27 Stunden Borsäure mit der Flammenfärbung nicht hat nachweisen können, sei hier nur gestreift, da diese Experimente bei einer völlig anderen Anordnung angestellt worden sind und vorliegende Untersuchungen infolge dessen nicht berühren.

Bei der leichten Löslichkeit der Borsäure und des Borax in den Körperflüsssigkeiten war zu erwarten, dass nach Einführung von Borsäure in den Magen, kleinste Mengen Borsäure auch in den Speichel, in den Schweiss und in die Milch übertreten können. Bei der ausserordentlichen Empfindlichkeit der Nachweisverfahren der Borsäure können schon äusserst kleine Mengen Borsäure nachgewiesen werden. Näher darauf experimentell einzugehen, lag bei der Untersuchung der pharmakologischen

Eigenschaften der Borpräparate nicht vor, da angenommen werden musste, dass der Uebertritt von so geringen Mengen Borsäure, wie sie nach dem Ausfall der beschriebenen Versuche über die Elimination im Harn überhaupt nur möglich sind, in diese Sekrete höchstens ein rein wissenschaftliches Interesse haben kann. Ueberdies lagen hierüber auch bereits Versuche anderer Autoren vor, aus deren Ergebnissen hervorgeht, dass Borsäure auf diesen Wegen höchstens in so geringen Mengen den Körper verlässt, dass von einer eigentlichen « Ausscheidung » nicht wohl die Rede sein kann (1).

Auf diese Versuche von BINSWANGER und JOHNSON braucht hier nicht eingegangen zu werden. Neuerdings sind auch nach diesen Richtungen quantitative Versuche angestellt und zwar mit der Milch, dem Speichel und dem Schweiss.

---

(1) Mit Rücksicht auf die später folgende Widerlegung der Liebreichschen Angriffe auf meine einschlägigen Versuche führe ich hier wörtlich an, dass ich im Jahre 1902 in meiner Abhandlung über die Borsäure (24) ausdrücklich darauf hingewiesen habe, dass « *neben der Abgabe der Borsäure durch die Niere* » *auch* « *die Ausscheidung beobachtet* » *ist* « *mit dem Schweiss, dem Speichel und der Milch,* » *dass* « *die Hauptausfuhr* » *aber* « *auch für die Borsäure die Niere* » *besorgt*. In derselben Abhandlung ist noch einmal und zwar bei der Besprechung der Borexantheme die Ausscheidung der Borsäure mit dem Schweiss auf die Haut (JOHNSON) ausdrücklich erwähnt worden, ebenso wie mein Mitarbeiter SONNTAG auf S. 111 seiner der erwähnten Abhandlung sich anschliessenden Arbeit (110) diesen Befund JOHNSON's ausführlich besprochen hat.

In dem von mir verfassten Bericht über meinen am 15. Dezember 1902 in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin gehaltenen Vortrag (109) heist es « *Nach den Angaben in der Literatur wird die Borsäure in der Hauptsache mit dem Harn wieder abgeschieden* ».

Mit dem Kot verlässt Borsäure nur dann den Körper, wenn Diarrhöen sich einstellen. « *Auch eine Ausscheidung der Borsäure mit dem Speichel und dem Schweiss kommt nicht in Betracht* (BINSWANGER, JOHNSON) ». Denn, so heisst es dort weiter : « der Beweis für die vollständige Ausscheidung der innerlich eingenommenen Borsäure beim Menschen auf dem einzigen Ausfuhrweg, durch die Niere, ist durch SONNTAG geführt worden ».

In der ausführlichen Druckschrift [1903], (129) habe ich mich hierzu folgendermassen geäussert .... « durch die Tatsache, dass die Borsäure bei Einführung in den Magen sich in dem Harn ohne nennenswerten Verlust wieder auffinden lässt, sodass analytisch in Betracht kommende Mengen auf anderen Wegen den Körper nicht verlassen können und dann durch die Ergebnisse der Untersuchung des Kots, Speichels und des Schweisses, in denen sich Borsäure höchstens in qualitativ nachweisbaren Spuren vorfindet. »

Auch in meinem Aufsatz in der Deutsch. med. Wochenschr. [1903] (130) heisst es « Da auch auf anderen Wegen, mit dem Speichel und dem Schweiss, eine in Betracht kommende Ausscheidung nicht stattfindet, ... ».



B) *Tritt Borsäure in die Milch über?*

Bisher scheint diese Frage nur am Tier verfolgt zu sein.

1847 hat Harnier (1) unter Falck's und Bunsens Leitung in einer Reihe von Untersuchungen über den Uebergang von Arzneimitteln in die Milch bei einer *Ziege* nach Verfütterung von 12—14 gr. Borax in der Milch Borsäure durch die Flammenreaktion nachweisen können.

Später hat Eckeroth, von der Entdeckung E. O. von Lippmanns ausgehend, dass Rübenblätter Borsäure enthalten, die Milch von Kühen, die Rübenblätter als Futter erhielten, untersucht und die Milch frei von Borsäure gefunden. Diese letzteren Beobachtungen sind ohne grösseres Interesse, da nicht bekannt war, ob auch die verfütterten Rübenblätter Borsäure aufwiesen und wieviel die Kühe Borsäure aufgenommen haben.

Durch das Entgegenkommen des Direktors der Frauenklinik in der Charité, Herrn Geh. Med.-Rats Prof. Dr Bumm, bin ich in die Lage versetzt worden, verschiedene Proben Milch von Frauen, denen zu therapeutischen Zwecken Borsäure verabreicht worden war, und normale Frauenmilch als Vergleichsmilch zu untersuchen. Ihm und Herrn Stabsarzt Dr Helmbold bin ich für diese Freundlichkeit zu Danke verpflichtet.

Zur Untersuchung kam die Milch dieser Frauen am 6—8. Tag des Puerperiums. Jedesmal ist die 1 1/2 Stunde nach der vorletzten 1 = Grammgabe (Vorm. 9 h. 30') und die 2 1/2 Stunden nach der letzten 1 = Grammgabe (Nachm. 2 h. 30') mit der Milchpumpe gewonnene Milch gemischt untersucht worden. Bei Versuch XV und XVI sind an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zu den gleichen Zeiten (früh 8 h. und Mittags 12 h.) insgesamt 6 gr. Borsäure gegeben worden. Versuchsperson XVII erhielt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen insgesamt 10 gr. Borsäure..

(1) Boracis, quam nusquam, ubi de transitu medicamentorum in lac agitur, commemoratum inveni, per II dies, altero septem, altero sex binor. grammatum doses, ergo in universum VII fere drachmas caprae porrexi, lac prioris diei vespertinum simul cum alterius matutino vespertinoque evaporavi, combussi et ad carbonem contritum primum acidi sulphurici aliquid, tum alcohol affudi totumque incendi : flamma colorem clare viridem exhibuit et ita boracem in lac transgressum esse nos docuit

	LAC MATUTINUM		LAC VESPERTINUM	
	c.c.	Pond. spec.	c.c.	Pond. spec.
8. Sept. septies 2 gr. biborat. natr.	340	1035	305	1033
9. Sept. sexies 2 gr. » »	347	1031	330	1031

VERSUCHSPERSON	BORSÄURE eingenommen in gr.	MILCH c.c.	BORSÄURE in der Milch gefunden in gr.
No XV (L)	6	128	0,0035
No XVI (M)	6	132	0,006
No XVII (K)	10	78	0,001

Bei diesen Milchproben wurde die Methylalkoholflammenreaktion in der Weise ausgeführt, dass die Asche mit Methylalkohol und Schwefelsäure verrieben, sodann der Methylalkohol abdestilliert und endlich Wasserstoff durch das Destillat geleitet wurde. Der durch ein Glasrohr mit Platin-Spitze geleitete Wasserstoff brannte, angezündet mit grün gesäumter Flamme, am intensivsten und längsten bei Versuch XVI.

Diese Mengen von 1—6 mgr., die nach Einnahme von täglich 2 gr. Borsäure in der Milch von Frauen festgestellt worden sind, erscheinen zu klein, um die Milchdrüse bei säugenden Frauen als eine Organ anzusehen, das bei der Elimination der Borsäure in Betracht kommt.

Wie auch beim Speichel und dem Schweiss zeigte sich bei der Untersuchung einer Probe *normaler* Milch (110 c.c.) ein ganz geringer Verbrauch von Natronlauge bei der Titrierung der Aschenlösung. Während bei den Milchproben nach Borsäureeinnahme in der Aschelösung sowohl die in üblicher Weise ausgeführte Flammenreaktion als auch die Curcumapapierreaktion positiv ausfiel, zeigte diese Milch erst dann Borsäure durch die Grünfärbung der Flamme an, als die soeben beschriebene Wasserstofflamme erzeugt wurde. Trotzdem darf, wie beim Schweiss und dem Speichel sich hat erweisen lassen, für die Milch angenommen werden, dass sie normalerweise frei von Borsäure ist. Dieser Befund deutet nur darauf hin, dass es trotz grösster Vorsicht bei der Gewinnung der Milch (Benutzung neuer Milchpumpen, Vermeidung von Auflegen eines in Borsäurelösung getauchten Läppchens auf die Brustwarzen, wie es in der Charité z. Z. sonst geübt wird) sich doch nicht hat vermeiden lassen, dass bei der sonst vielfachen Verwendung der Borsäure in der Charité eine Spur von Borsäure sich der Milch beim Abnehmen derselben beigemischt hat.

c) *Tritt Borsäure in den Speichel über?*

Nachstehend beschriebene Versuche sind an 2 Personen (Rost und Weitzel) in der Weise angestellt worden, dass 2 gr. Borsäure auf einmal in Oblaten genommen und mit Flüssigkeit herunter gespült wurden. Während 5 bzw. 7 Stunden wurde der Speichel unter möglichster Vermeidung des Verschluckens gesammelt; gleichzeitig wurde der Harn

stündlich entleert (über das Ergebnis dieser Harnuntersuchungen siehe oben!) In den einzelnen Speichelproben wurde unmittelbar die Curcumapapierreaktion angestellt; die *Gesamt*menge Speichel wurde *quantitativ* auf Borsäure untersucht.

Stunden	Versuch XII (Rost). 2 gr. Borsäure			Versuch XIII (Weitzel). 2 gr. Borsäure		
	Speichel			Speichel		
	Menge in c.c.	Borsäurereaktion im Speichel	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäurereaktion im Speichel	Borsäure in gr.
1.	31	nach 35 Min. negativ		—	nach 10 Min. Borsäurereaktion	
2.	31,5	nach 50 Min. schwach (?)		20		
3.	22	im Gesamtspeichel der 1. Stunde Reaktion negativ	0,0025	38	nach 3 Stunden nur noch zweifelhaft	
4.	13	mit Ausnahme des Speichels der 4. Stunde, wo die Reaktion zweifelhaft war: keine Reaktion		26		0,004
5.	15,5			32		
6.				34		
7.				26		
	113,0			176		

Auch diese in den beschriebenen beiden Versuchen gefundenen geringen Mengen Borsäure im Speichel zeigen, dass eine in Betracht zu ziehende Ausscheidung der Borsäure mit dem Speichel nicht stattfindet. Ueberdies darf nicht übersehen werden, dass selbst diese Mengen unter den gewöhnlichen Verhältnissen aus dem Körper nicht abgeführt werden dürften, da der Speichel zum weitaus grössten Teil verschluckt zu werden pflegt.

D) *Tritt Borsäure in den Schweiss über?*

Die Frage nach dem Uebertritt chemischer Stoffe in den Schweiss scheint bisher nur vereinzelt bearbeitet worden zu sein. Untersuchungen, wie die von E. Purpus(1), bei denen indirekt aus einer bei stärkerem Schwitzen früher als unter gewöhnlichen Verhältnissen im Harn aufhörenden Ausscheidung der untersuchten Stoffe (salicylsaures Natrium und Jodkalium qualitativ geprüft), auf eine Ausscheidung durch die Haut geschlossen wurde, kommen hier nicht in Betracht. Erst neuerdings ist die Beantwortung der Frage nach der Fähigkeit des Organismus, Stoffe mit dem Schweiss abzugeben, insbesondere von Kellermann (2) *exakt* in Angriff genommen worden. Kellermann fand in der hydrotherapeutischen Anstalt

(1) E. Purpus: *Untersuchungen über die Ausscheidung verschiedener Arzneimittel (salicylsaures Natron und Iodkali) durch den Harn bei Gesunden und Kranken.* Diss.-Erlangen, 1898.

(2) Kellermann: *Ueber die Ausscheidung des Iods im Schweiss.* Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap., 1904, Bd. I, S. 189.

der Universität Berlin bei Untersuchung von Mengen von 25 bis 115 c.c. Schweiss 0,00035 gr bis 0,002 gr. (= 0,0005 bis 0,007 % der eingeführten Menge) Jodkalium wieder und schliesst aus diesen Versuchen, dass im Schweiss nur ganz minimale Mengen Jod den Körper verlassen, Mengen, die viel zu klein sind, um daraufhin von einer nennenswerten Abscheidung von Jodverbindungen durch die Haut sprechen zu können.

Ueber eine etwaige Ausscheidung von Borsäure im Schweiss bei Menschen hat neuerdings Wiley (33[c]) mehrere Versuche angestellt. Der Schweiss wurde dadurch gewonnen, dass die Versuchspersonen neue Flanellkleidung anzogen, die nach Beendigung des Versuchs ausgelaugt wurde. Wieviel Schweiss zur Untersuchung kam, hat sich hierbei bedauerlicherweise nicht feststellen lassen. In dem einen Fall (1 stündiger Versuch) war nach Einnahme von Borsäure diese nicht einmal qualitativ im Schweiss vorhanden; in den beiden anderen Fällen, als nach Aufnahme von 3 gr. Borsäure der Versuch auf 24 Stunden ausgedehnt wurde, waren die Mengen im Schweiss so gering, dass sie quantitativ nicht bestimmbar waren. Wiley schreibt hierüber (p. 39) :

In order to determine whether boric acid was lost to any extent by perspiration, one of the assistants in the laboratory carefully extracted with water a set of flannels worn for one hour during a game of tennis on a hot day. Before the game he had carefully bathed and put on a clean suit of flannels. As a result no boric acid could be detected.

Two further trials were made for a longer period of time. The men undertaking them bathed, put on clean suits of flannels, and wore them for a period of twenty-four hours. During this time they played tennis for several hours, and rode their bicycles for about an hour. The temperature was quite high and perspiration was profuse. The water used in bathing and in extracting the flannels was mixed, evaporated to dryness, and tested for boric acid. A very strong reaction for boric acid was obtained, but the amount present was not sufficient to permit its quantitative determination with certainty.

Meine eigenen Versuche wurden mir dadurch ermöglicht, dass mir der Direktor der hydrotherapeut. Anstalt der Universität Berlin, Herr Geh. Med. Rat Prof. Dr Brieger, in zuvorkommendster Weise gestattete, 2 gesunde Versuchspersonen auf seiner Abteilung im elektrischen Glühlichtbad schwitzen zu lassen. Herrn Geheimrat Brieger, sowie Herrn Oberarzt Dr Kaiserling und Herrn Dr Braune, die die ärztliche Ueberwachung dieser Versuche übernahmen und Schweiss gesunder Männer zur Verfügung stellten, danke ich auch an dieser Stelle bestens für ihre Unterstützung.

Zunächst wurde mit der eingangs beschriebenen Methode Schweiss von Personen untersucht, die keine Borsäure eingenommen hatten,

Die aus 128 und 325 c.c. *normalem* Schweiss gewonnenen Aschenlösungen wurden nach Entfernung der Phosphorsäure auf 100 c c. gebracht. 50 c.c. dieser Lösung verbrauchten, nach dem eingangs erwähnten Verfahren titriert, 2 bzw. 3 Tropfen Natronlauge. Wollte man hieraus die den 1 zur Erzeugung alkalischer Reaktion und der Rotfärbung notwendigen Tropfen übersteigende Menge als Korrektionsfaktor entnehmen, so würde bei der Verarbeitung von 100 c.c. *borsäurehaltigem* Schweiss höchstens etwa 0,0005 von dem gefundenen Borsäurewert abzuziehen sein.

Die Versuche mit Einnahme von Borsäure wurden so angeordnet, dass die eine Person nach Einnahme von 3 gr. Borsäure innerhalb 30 Min., die andere nach Einnahme von ebenfalls 3 gr., denen aber an den beiden vorhergehenden Tagen die Einnahme von 6 gr. Borsäure vorausgegangen war, schwitzte.

In einzelnen verliefen die Versuche folgendermassen :

Versuch XVIII. — (Albrecht), 18. Mai 1905.

12 h.
12 h. 15′ } je 1 gr. Borsäure
12 h. 30′ } = 3,0 gr. Borsäure.

Im Schwitzbad 1 h. 30′—2 h. 20′, 550 c.c. neutral reagierender Schweiss.

Versuch XIX. — (Ladhoff), 18.—20. Mai 1905.

18. V. 05. Von Nachmittags 3 h. 15′ an 3 mal 1 gr. Borsäure.

19. V. 05. 8 h., 12 h., 4 h., je 1 gr. Borsäure.

20. V. 05. 11 h 30′
11 h. 45′ } je 1 gr. Borsäure
12. h. } (Summa 9 gr. Borsäure)

Im Schwitzbad 12 h. 45′—1 h. 30′, 110 c.c. Schweiss.

Versuch XVIII (Albrecht). 3 gr. Borsäure				Vers. XIX (Ladhoff). 9 gr. Bors. an 3 Tagen			
Schweiss		Harn		Schweiss		Harn	
Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäure in gr.
550	**0,0201**	1.—3½ St. 65	0,3944	110	**0,0080**	10 h. 30′—3 h. d. h. vor der Einnahme der 7., 8., 9. Grammdosis u. nach derselben.	0,4115
		3½—6. St. 80	0,2998				
			0,6992				

Selbst als von der einen Person Schweiss in der ausserordentlich grossen Menge von 550 c.c. erhalten wurde, liessen sich nur 0,0201 gr.

Borsäure im Schweiss nachweisen, eine Menge, die günstigenfalls, selbst wenn man eine Korrektur auf Grund der Normalversuche nicht vornimmt, nur 0,7 % der eingeführte Menge ausmachen würde(1). Dass solche

(1) In den *Therapeutischen Monatsheften*, 1904, S. 416, erhebt d. Geh. Med. Rat. Prof. Dr LIEBREICH gegen mich den Vorwurf, dass alle meine Untersuchungen über die Borsäure « an dem Fehler » leiden, ich hätte die « *beträchtliche* Ausscheidung der Borsäure durch den *Schweiss* unberücksichtigt gelassen ». Meinen ausgedehnten Versuchen an gesunden Personen unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen, wonach die in den Magen eingeführte Borsäure im Harn ohne wesentlichen Verlust wiedergefunden worden ist, stellt er Versuche an Menschen im russisch-römischen Bad und im Schwitzbad gegenüber, bei denen er mit Hilfe qualitiver Nachweismethoden im aufgefangenen Schweiss « deutlich » Reaktion auf Borsäure erhielt. Er schliesst hieraus, dass auch unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen ein « nicht unbeträchtlicher Teil der Borsäure » auch durch die Schweissdrüsen entleert wird und dass deshalb die Ergebnisse meiner quantitativen Versuche falsch sein müssen. Des weiteren sagt er, hätte ich, wenn *ich* diese von ihm ausgeführten Versuche angestellt hätte, vermieden, meinen « früheren unrichtigen Behauptungen noch eine neue mangelhafte Beobachtung hinzuzufügen und dementsprechend unrichtige Schlussfolgerungen daran zu knüpfen. » Ich meinerseits hatte den Standpunkt vertreten, dass « aus der nicht mit dem Harn abgegebenen Borsäure auf Zurückhaltung des Restes im Organismus ein Rückschluss gemacht werden » dürfe und dass bei wiederholter Borsäurezufuhr in bestimmten Zwischenräumen « mit der Anhäufung derselben im Körper zu rechnen ist ».

Auf welche Tatsachen stützt sich die Behauptung LIEBREICH's, *dass ein « beträchtlicher » Teil der eingenommenen Borsäure nicht mit dem Harn, sondern mit dem Schweiss ausgeschieden wird, so dass meine Beobachtungen als mangelhaft und die darausgezogenen Schlüsse als unrichtig bezeichnet werden dürfen?*

Den Angriffen gegen mich sucht Herr Prof. LIEBREICH eine Stütze zu geben, indem er sich erstens an eine damals soeben veröffentlichte Angabe WILEY's (33a) anlehnt, wonach « beträchtliche Mengen » Borsäure durch die Haut entfernt werden sollen, und zweitens 5 Versuche aus seinem Laboratorium anführt, bei denen nach vorausgegangenem Einnehmen von Borsäure Herr Dr S. ein *russisch-römisches* Bad nahm und vier Studenten 1/2 Stunde in einem Schwitzbad zubrachten, worauf der aufgefangene Schweiss *qualitativ* auf Borsäure untersucht wurde.

Was die Angabe WILEY's anlangt, so durfte diese nicht in den Kreis wissenschaftlicher Diskussion gezogen werden, da sie einen Ausspruch WILEY's darstellte, für den auch nicht der geringste Beleg in der Beschreibung der betr. Versuche, der verabreichten Mengen Borsäure, der angewendeten quantitativen Nachweisverfahren u. s. w. beigebracht war. Sie bildete einen Schlussatz in seiner *vorläufigen* Mitteilung. Unterdessen hat WILEY (33b) in einer *ferneren* Veröffentlichung (United States Department of Agriculture, Bureau of Chemistry, Circular No 15) diese Behauptung eingeschränkt, indem er sagt: Es ist « wahrscheinlich » (probable), dass die im Harn nicht gefundenen 20 % der eingenommenen Borsäure « hauptsächlich mit der Perspiration » (chiefly with the perspiration) ausgeschieden werden, und später sie in der endgültigen Mitteilung im Bulletin No 84 (33c) genau präzisiert. Hieraus geht aber hervor, dass die urspüngliche



Verhältnisse, wie sie hier erzwungen wurden, weder bei den von mir angestellten Stoffwechselversuchen noch überhaupt bei Menschen unter gewöhnlichen Bedingungen vorliegen, bedarf keiner weiteren Erwähnung.

Behauptung Wiley's in keiner Weise geeignet ist, zu beweisen, dass 20 % Borsäure den Körper mit dem Schweiss verlassen; denn sie sind nicht im Versuch gefunden, sondern nur erschlossen worden. Wiley hat nämlich im Mittel aller seiner Versuche 23 % der eingeführten Borsäure mit seiner Methode im Harn nicht wiedergefunden. Hieraus und aus dem Befund in Versuchen an Männern, die nach reichlichem Schwitzen Borsäure im Schweiss aber nur qualitativ, nicht quantitativ nachweisbar enthielten, hat Wiley in der endgiltigen Veröffentlichung geschlossen, dass der grösste Teil der nicht im Harn wiedergefundenen 23 % wahrscheinlich durch die Haut abgeschieden werde. Diese Schlussfolgerung ist unbegründet. Jedenfalls ist, nachdem Wiley gegenüber seiner ersten, von Liebreich aufgegriffenen uneingeschränkten Behauptung dass *beträchtliche* Mengen durch den Schweiss aussgeschieden würden, später dies dahin eingeschränkt hat, dass *wahrscheinlich* beträchtliche Mengen durch die Haut abgegeben würden und endlich, dass der *grössere Teil der nicht im Harn aufgefundenen Borsäure* mit dem Schweisse den Körper verlasse, Liebreich die eine Stütze für seine Behauptung entzogen worden : nach Wileys und nach vorliegenden Versuchen ist erwiesen, dass in Betracht kommende Mengen Borsäure mit dem Schweiss nicht zur Ausscheidung gelangen.

Es bleibt infolgedessen nur noch übrig, Liebreich's eigene Versuche zu betrachten:

In den 5 erwähnten Versuchen, in denen Liebreich im Schweiss nach Schwitzkuren Borsäure *qualitativ* hat nachweisen können, ist der ablaufende Schweiss aufgefangen worden. « abgedampft, und der Rückstand in Wasser gelöst » worden. « Die konzentrierte Lösung zeigte, mit Methylalkohol und Schwefelsäure versetzt, deutlich die bekannte grüne Flamme von Borsäuremethylester. Ferner zeigte ein Curcumastreifen mit der Salzsäurelösung des Schweissrückstandes getränkt, beim Trocknen die für die Borsäure charakteristische Rotfärbung ».

Abgesehen davon, dass Angaben über die Mengen des aufgefangenen Schweisses fehlen, ist nach keiner Richtung hin versucht worden, den Begriff « deutliche » Reaktion näher zu bestimmen, indem weder darauf geachtet wurde, wie lange die Aschenlösung grün brannte, noch ob der Schweiss schon direkt, ohne eingedampft zu sein, Borsäurereaktion gab, wie derartige Angaben z. B. von uns gemacht worden sind. Im Hinblick auf Wiley's und unsere Versuche muss ausgesprochen werden, dass es sich in diesen Versuchen nur eben um qualitativ nachweisbare Mengen Borsäure handelte.

Auch hier hat man es nicht für nötig gehalten, den mühevollen und zeitraubenden *quantitativen* Versuchen aus dem Kais. Gesundheitsamt ebenfalls ziffernmässig bestimmte Angaben gegenüberzustellen, sondern sich damit begnügt, unter Anlehnung an eine damals durch keinerlei Versuche gestützte Behauptung Wiley's mir vorzuwerfen, *ich* hätte diese Versuche anzustellen unterlassen. Aus der Tatsache, dass nach Schwitzkuren Borsäure in *qualitativ* nachweisbaren Mengen in den Schweiss übergeht, wird ohne weiteres geschlossen, dass auch unter den üblichen Lebensbedingungen in Betracht kommende Mengen Borsäure mit dem Schweiss den Körper verlassen und dass diese *beträchtlich* sein müssen, so dass es nicht zulässig sei, allein aus dem Harnbefund einen Schluss auf den

Auch mit dem Schweiss erfolgt also keine irgend wie beträchtliche Abgabe der eingeführten Borsäure.

Die Ergebnisse dieser am *Tier* und am *Menschen* angestellten Versuche lassen sich folgendermassen zusammenfassen :

I. Versuche am **Tier.**

In Versuchen an Kaninchen und an einem Hund ist bei Einspritzung von Boraxlösung in das Blut oder unter die Haut Borsäure auf den Magen und den Darm abgeschieden worden. Diese Mengen haben sich beim Hund quantitativ bestimmen lassen.

II. Versuche am **Menschen.**

1. *Die innerlich genommene Borsäure wird ohne in Betracht kommenden Verlust mit dem Harn abgeschieden. Rund 50 °/o sind vom Organismus in 12 Stunden abgestossen; für die Ausscheidung der übrigen 50 °/o bedarf es der 6—8 fachen Zeit. Bei Untersuchung der Einzelstunden fällt das Maximum der Ausscheidungskurve in die 2. oder 3. Stunde nach der Borsäureaufnahme, die Ausscheidung klingt dann allmählich, aber mit kleinen Schwankungen ab.*

---

noch nicht aus dem Körper ausgeschiedenen und deshalb noch im Körper zurückgehaltenen Rest der aufgenommenen Borsäure zu machen.

Die Untersuchungsmethode, die meinen Schlüssen als Grundlage gedient hat, ist weder von Herrn Prof. LIEBREICH, noch von anderer Seite irgendwie bemängelt worden. Ueberdies hat sich ihre Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit durch weitere Versuche von neuem dartun lassen. Hätte den Angriffen in den Therap. Monatsheften eine Berechtigung zukommen sollen, so hätte erstens die von mir und SONNTAG angewendete quantitative Nachweismethode als unzuverlässig erwiesen werden müssen, und zweitens mit einer zuverlässigeren meine Befunde, wonach die innerlich genommene Borsäure ohne nennenswerten Verlust sich im Harn hat wieder auffinden lassen, nachgeprüft und widerlegt werden müssen. Beides ist nicht geschehen.

Anstelle seiner Versuche, in denen qualitativ nach Borsäure im Schweiss gesucht wurde, hätte LIEBREICH den « beträchtlichen » Gehalt einer bestimmten Menge Schweiss an Borsäure ziffernmässig ermitteln und versuchen müssen, an derselben Person festzustellen, ob beim Schwitzen eine der im Schweiss zur Ausscheidung gelangenden *beträchtlichen* Menge entsprechend geringere Menge im Harn aufzufinden war.

Die oben im Text beschriebenen Versuche haben aber den Beweis geliefert, dass LIEBREICH zu seiner Behauptung, dass beträchtliche Mengen Borsäure den Körper mit dem Schweiss verlassen, nicht berechtigt war. Selbst seine eigenen Versuche sind also nicht imstande, seine Behauptung zu stützen. Meine Schlüsse werden durch diese qualitativen Schwitzversuche LIEBREICH's nicht berührt.

Auf die Angriffe LIEBREICH*'s auf meine wissenschaftliche Zuverlässigkeit und Ehre werde ich, nachdem ich in vorliegenden Versuchen die Untersuchungen, die* LIEBREICH *hätte anstelle sollen, ausgeführt und damit meine Behauptung experimentell durch weitere und zwar direkte quantitative Versuche gestützt habe, mit keinem Worte eingehen.*



Der qualitative Nachweis im Harn gelingt bisweilen bis zum 9. Tag nach beendigter Borsäurezufuhr.

2. *Die Borsäure ist nicht ausspülbar, d. h. die Ausscheidungsgrösse und Schnelligkeit verläuft unabhängig von der gesteigerten Wasseraufnahme und Harnabsonderung.*

3. *Die wiederholt aufgenommenen Mengen Borsäure können sich zum Teil im Organismus anhäufen.*

4. *Mit dem Kot verlassen höchstens minimale Mengen Borsäure den Körper (0,0—0,006 gr., in einem Fall 0,018 gr. nach Einnahme von täglich 3 gr. Borsäure).*

5. *Nach den quantitativen Untersuchungen findet weder mit dem Speichel noch mit der Milch eine in Betracht kommende Abscheidung statt.*

6. *Selbst wenn nach Einnahme von 3000 milligr. 550 c.c. Schweiss, und nach während 3 Tagen aufgenommenen 9000 milligr. 110 c.c. Schweiss abgegeben wurden, waren höchstens 20 bzw. 8 milligr. Borsäure im Schweiss wiederzufinden. Diese Ergebnisse, wonach auch der Schweiss sich an der Ausscheidung der Borsäure nicht beteiligt, stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Versuche* Wiley's.

7. *Da sich aus dem direkten Harnbefund ergibt, dass die Borsäure ohne nennenswerten Verlust durch die Niere abgegeben wird, und aus den quantitativen Versuchen hervorgeht, dass im Speichel, in der Milch und selbst unter extremsten Verhältnissen im Schweiss in Betracht kommende Mengen Borsäure nicht ausgeschieden werden, so ist — praktisch gesprochen — die Niere das für die Ausscheidung der Borsäure in Betracht kommende Organ.*

8. *Als zwingender Schluss folgt hieraus, dass — praktisch gesprochen — alle Borsäure, soweit sie zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht im Harn enthalten ist, noch im Organismus steckt und in der darauf folgenden Zeit mit dem Harn zur Abscheidung gelangen muss.*

Nachsatz bei der Korrektur.

Einer gütigen Auskunft des Herrn Dr Wiley vom 29. Juni 1905 entnehme ich folgende Einzelheiten seiner Methode und folgende systematischen Versuche :

A suitable amount of the urine (depending upon its content of boric acid) was transferred to a porcelain dish, partially neutralized with sodium hydroxid, and barium hydroxid added to a strongly alkaline reaction. The sample was then evaporated to dryness and ignited. After cooling the residue was digested on the water bath with hydrochloric acid for some time, after which it was diluted with water, the digestion on the water bath continued until the solution was as complete as possible, when it was made alkaline with sodium hydroxid and filtered.

The insoluble material was again dissolved as completely as possible in hydro-

chloric acid and digested on the water bath for some time, diluted with water, made alkaline with sodium hydroxid with the addition of a small amount of baryta water, and again filtered, and the insoluble material thoroughly washed. Great care must be taken course that the amount of barium hydroxid present at all time is sufficient to combine with all of the phosphoric acid. Care must also be taken to work with a definite amount of solution and conduct all operations in an absolutely uniform manner. By so doing, the error due to the solubility of barium phosphate will be uniform and a correction may be made from the known solubility of barium phosphate, or better by blank determinations: that is, by the figure obtained from urine containing no boric acid.

In case the amount of boric acid present is considerable it is best to again dissolve the insoluble matter, digest with acidulated water, make alkaline and filter a third time. The filtrate containing all of the boric acid and a small amount of barium phosphate is acidified with hydrochloric acid and brought to the boiling point for the purpose of expelling carbon dioxid. It is then cooled quickly a drop of methyl orange added, and exactly neutralized with sodium hydroxid, free from carbon dioxid. From 2 to 4 grams of mannite (depending on the amount of solution) and a few drops of a solution of phenyl phthalein are then added, an the solution titrated with sodium hydroxid (free from carbon dioxid) which has been standardized against a known solution of boric acid. If the solution of sodium hydroxid employed be standardized by any of the ordinary methods the results will be 3 or 4 per cent too high.

The results obtained by this method in the examination of urine were checked from time to time by ignition and distillation with methyl alcohol, the distilled boric acid sometimes being titrated and sometimes determined by weighing in the presence of lime. The volumetric method above given, however, was found to give perfectly satisfactory results.

The limit of error ordinarily experienced in this method is illustrated by 2 sets of results given below. These results were obtained by different operators at different times which explains the fact that the correction necessary to apply to the volume of standard alkali used as determined by the blank is not uniform in the 2 experiments. In both cases the standard alkali employed was of such strength that 1 c.c. equalled 0.0078 grams of boric acid (HBO_3).



Volume of Urine (c.c.)	Boric acid added (grams)	Volume alkali consumed (c.c.)	Corrected volume alkali consumed (c.c.)	Boric acid found (grams)
200	0	2,1	—	—
200	0	1,4	—	—
200	0	1,3	—	—
200	0	1,6	—	—
200	0	1,8	—	—
200	0	1,4	—	—
Average		1,6		
200	0,065	9,9	8,3	0,0647
200	0,065	9,6	8,0	0,0624
200	0,065	9,8	8,2	0,0640
200	0,130	18,0	16,4	0,1279
200	0,130	18,1	16,5	0,1287
200	0,130	17,5	15,9	0,1240
200	0,130	17,7	16,1	0,1256
200	0,130	17,8	16,2	0,1264
200	0,195	26,0	24,4	0,1903
200	0,195	25,5	23,9	0,1864
200	0	2,1	—	—
200	0	1,9	—	—
200	0	2,1	—	—
200	0	2,5	—	—
200	0	2,4	—	—
200	0	2,5	—	—
200	0	2,3	—	—
Average		2,3		
200	0,13	19,7	17,4	0,1357
200	0,13	19,9	17,6	0,1373
200	0,13	18,5	16,2	0,1264
200	0,13	18,1	15,8	0,1232
200	0,13	18,3	16,0	0,1248

Die von Wiley angewendete Bestimmungsmethode der Borsäure beruht also ebenfalls auf dem Prinzip der *Titration* (bei Gegenwart von Mannit). Von dem von uns benutzten Verfahren unterscheidet sie sich durch die Art der Phosphorsäure-Ausfällung mittels Barythydrat. Ohne Gelegenheit gehabt zu haben, Wiley's Methode mit der unserigen zu vergleichen, kann in eine kritische Besprechung nicht eingetreten werden. Auffällig ist, dass in Wiley's Versuchen an *normalem Harn* ein so grosser Verbrauch an Natronlauge (bei 200 c.c bis zu 2,5 c.c. einer stärkeren Natronlauge als der von uns angewendeten) eintrat, während in unseren Versuchen nur einige Tropfen der schwächeren Natronlauge (bei 100 c.c. Harn) verbraucht wurden.

Borsäure-Literatur.

Experimentell-pharmakologisch.

1. C. G. MITSCHERLICH : *De acidi acetici.,.. et boracici effectu in animalibus observato.* Commentatio, Berlin, 1845.

2. BINSWANGER : *Würdigung der Borsäure u. s. w. auf den gesunden und kranken thierischen Organismus.* München, 1846.

3. PANUM : *Ueber die Sekretionskurve des Harnstoffes und des Harns... nach einer aus... mit einem Zusatz von Borsäure... bestehenden Mahlzeit.* Jahresber. f. Tierchemie, 4, 1874, p. 365.

4. CYON : *Sur l'action physiologique du borax.* Compt. rend., 87, 1878, p. 845.

5. J. NEUMANN : *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Borsäure.* Diss. Dorpat (Kaiserl, Veterinär-Institut unter Semmer), 1879; auszugsweise im Archiv für exp. Path. u. Pharmak., 14, 1881, p. 149.

6. GRUBER : *Ueber den Einfluss des Borax auf die Eiweisszersetzung im Organismus.* Zeitschr. f. Biol., 16, 1880, p. 198.

7. FORSTER : *Ueber die Verwendbarkeit der Borsäure zur Konservierung von Nahrungsmitteln.* Arch. f. Hyg., 2, 1884, p. 75 und Ber. d. Deutsch. chem. Gesellschaft, 16, 1883, p. 1754.

8. MATTERN : *Ueber die Verwendung der Borsäure.* Ber. über d. 7. Vers. d. fr. Ver. bayr. Vertr. d. angew. Chem., 1888.

9. GAUCHER : *Note sur le pouvoir toxique de l'acide borique, etc.* Gazette hebdom., 1888, p. 102 und la Semaine médicale, 1888, p. 38, 54, 74.

10. PLAUT : *Untersuchungen über die Rückwirkung der Borsäure auf die Nieren in ihrer Anwendung als Antisepticum.* Diss. Würzburg, 1889.

11. PAUL A. E. WAGNER : *Ueber die diuretische Wirkung des Borax.* Diss., Kiel, 1892.

12. POUCHET : Expériences sur l'action du borax dans l'alimentation in BROUARDEL, *Les empoisonnements criminels et accidentels.* 1902.

13. MORRO und GAEBELEIN : *Ueber das Resorptionsvermögen der Harnblase.* Zeitschr. f. klin. Med., 32, 1897, p. 12.

14. CHITTENDEN und GIES : *The influence of borax and boric acid upon nutrition with special reference to proteid metabolism.* Am. journ. of physiol., 1, 1898, p. 1.

15. ANNETT : *Boric acid and formalin as milk preservatives.* Lancet, 1899, II, p. 1282.

16. LIEBREICH : *Gutachten über die Wirkung der Borsäure und des Borax.* Vierteljahrsschrift für gerichtl. Med., III. Folge, Bd. 19, 1900, p. 83.

17. — *Ueber die Wirkung der Borsäure und des Borax* (ein zweites Gutachten). Berlin, Hirschwald, 1903.

18. SANTESSON : *Einiges über pathologische Veränderungen bei Borsäurevergiftung.* Skand. Arch. f. Physiol., 10, 1900, p. 191.

19. BACKHAUS u. BRAUN : *Das Milcheiweiss als Nahrungsmittel.* Ber. d. Landw. Instituts Königsberg, 1900, Heft 5, p. 34.

20. KISTER : *Ueber Gesundheitsschädlichkeit der Borsäure als Konservirungsmittel für Nahrungsmittel.* Zeitschr. f. Hygiene, 37, 1901 p. 225.

21. RÖSE : *Untersuchungen über Mundhygiene.* Zeitschr. f. Hygiene, 36, 1901, p. 161.

22. TUNNICLIFFE und ROSENHEIM : *On the influence of boric acid and borax upon the general metabolism of children.* Journ. of hygiene, 1, 1901, p. 168.



23. HEFFTER : *Ueber den Einfluss der Borsäure auf die Ausnutzung der Nahrung*. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 97.

24. E. ROST : *Ueber die Wirkungen der Borsäure und des Borax auf den tierischen und menschlichen Körper, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verwendung zum Konserviren von Nahrungsmitteln*. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 1.

25. R. O. NEUMANN : *Ueber den Einfluss des Borax auf den Stoffwechsel des Menschen*. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 89.

26. RUBNER : *Ueber die Wirkung der Borsäure auf den Stoffwechsel des Menschen*. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 70 und Hygienische Rundschau, 12, 1902, p. 161.

27. E. OVERTON : *Beitr. zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie*. Arch. f. d. ges. Physiologie, 92, 1902, p. 243.

27a. DOANE and PRICE : *The influence of preservatives upon the food value of milk. Maryland*-Agriculture Exp. Station. September 1902.

28. FR. HOFMANN : *Die angebliche Unschädlichkeit von Borsäure im Fleische*. Deutsch. med. Wochenschr., 1902, p. 832.

29. A. LOEWY : *Bemerkungen zur Wirkung der Borpräparate auf den Stoffwechsel*. Verhandl. d. Physiol. Gesellsch. zu Berlin. Arch. f. Physiol., 1903, p. 378.

30. TH. A. MAASS : *Ueber die Einwirkung von Borax, Borsäure u. s. w. auf die lebende Froschhaut*. Therap. Monatshefte, 1903, p. 115.

31. FRANZ : *Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des neutralen schwefligsauren Natriums... sowie einiger anderer Stoffe auf Kaulquappen*. Arb. Kais. Ges.-Amt, 21, 1904, p. 309 ff.

32. CH. HARRINGTON : *Borated food as a cause of lesions of the kidneys*. The American journal of the med. sciences, 1904, September.

33. H. W. WILEY : a) *Vorläufige Mitteilung*. Yearbook of the United States Departm. of Agriculture, 1903, p. 302; b) *Circular No 15*. United States Department of Agriculture, Bureau of Chemistry, einen Auszug darstellend aus : c) *Influence of food preservatives and artificial colors on digestion and health. I. Boric acid and borax*. U. S. Departm. of. Agriculture. Bull. No 84, part. I, Washington, 1904.

Einfluss auf Fermente.

34. L. WOLBERG : *Ueber den Einfluss einiger Salze und Alkaloide auf die Verdauung*. Arch. f. d. gesamte Physiologie, 22, 1880, p. 291.

35. LEFFMANN : *Ueber Verdauungsfermente unter besonderer Berücksichtigung ihrer Beeinflussung durch Konservirungsmittel in Speisen*. Journ. Frankl.-Inst., 147, 1898, p. 97, zitiert nach Chem. Centralbl., 1899, I, p. 754.

36. KEPPLER : *Ueber den Wirkungswerth von Pepsin und Pankreatin in Gegenwart von Borsäure*. Pharm. Centralh., 1899, No 2.

37. FOULERTON : *The influence on health of chemical preservatives*. Lancet, 1899, II, p. 1427.

38. LIEBREICH : *Ueber die Wirkung der Borsäure und des Borax*. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med., III, F., Bd. 19, 1900. p. 83.

39. HALLIBURTON : *Remarks on the use of borax and formaldehyde as preservatives of food*. Brit. med. Journ., 1900, II, p. 1.

40. HAHN und GERET : *Ueber das Hefeendotrypsin*. Zeitschr. f. Biologie, 40, 1900, p. 117.

41. WEITZEL : *Ueber die Labgerinnung der Kuhmilch unter dem Einfluss von Borpräparaten und anderen chemischen Stoffen.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 126.

42. H. R. WEISS : *Zur Kenntnis der Trypsinverdauung.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 40, 1903/1904, p. 480.

Bakteriologisch.

43. BUCHOLTZ ; *Bakterien und Antiseptika.* Arch. f. experim. Path. u. Pharm., 4, 1875, p. 1.

44. KOSEGARTEN : *Der Einfluss des Kali chloricum und des Borax auf niedere pflanzliche Organismen untersucht.* Dissert. Kiel, 1878.

45. HABERKORN : *Das Verhalten von Harnbakterien gegen Antiseptika.* Dissert. Dorpat, 1879.

46. P. KÜHN : *Ein Beitrag zur Biologie der Bakterien.* Dissert. Dorpat, 1879.

47. R. KOCH : *Ueber Desinfektion.* Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamte, I, 1881, p. 234.

47a. DE LA CROIX : *Das Verhalten der Bakterien des Fleischwassers gegen Antiseptika.* Arch. f. exp. Path. und Pharmakol., 13, 1881, p. 175.

48. KOSSIAKOF : *De la propriété que possèdent les microbes de s'accomoder aux milieux antiseptiques.* Annal. Inst. Pasteur, 1, 1887, p. 465.

49. KITASATO : *Ueber das Verhalten der Typhus- und Cholerabazillen zu säure- oder alkalihaltigen Nährböden.* Zeitschr. f. Hygiene, 3, 1888, p. 404.

50. LAZARUS : *Die Wirkungsweise der gebräuchlichen Mittel zur Konservirung der Milch.* Zeitschr. f. Hygiene, 8, 1890, p. 207.

51. PETTERSON : *Experim. Untersuchungen über das Konserviren von Fleisch und Fischen mit Salzen.* Arch. f. Hygiene, 37, 1900, p. 171.

52. LANGE : *Beitrag zur Frage der Fleischkonservirung mittels Borsäure, Borax u. s. w.* Arch. f. Hygiene, 40, 1901, p. 143.

53. ROLLY : *Zur Analyse der Borax u. s. w.-Wirkung bei Fäulnisvorgängen, etc.* Arch. f. Hygiene, 41, 1901, p. 348.

54. O. SACHS : *Experim. Unters. über Harnantiseptika.* Wiener klin. Wochenschr., 1902, No 17, p. 443.

55. TH. BOKORNY : *Empfindlichkeit der Milchsäurebakterien gegen verschiedene Substanzen.* Pharmaz. Zentralhalle, 1905, No 12, p. 223.

56. BASSENGE : *Ueber die Wirkung der Borsäure auf einige Bakterien der sogen. Fleisch- und Wurstvergiftungen.* Zeitschr. f. exper. Path. und Therapie, 1905, Bd. II, p. 113.

Therapeutisch.

57. POLLI : *Maladies par ferment morbifique. Des propriétés anti-fermentatives de l'acide borique, etc.* Paris, 1877 und Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft, 1877, p. 1382.

58. GOWERS : *On psoriasis from borax.* Lancet, 1881, II, p. 546.

59. STEWART-LOCKIE : *Treatment of epilepsy by borax.* Brit. med. journ. 1882, II, p. 789.

60. VIGIER : *Note préliminaire sur l'action physiologique du borate de soude.* C. rend. soc. biol., 1883, p. 44.

61. M. ROSENTHAL : *Untersuchungen und Beobachtungen über Arzneimittel.* Anzeiger der K. K. Gesellschaft der Aerzte zu Wien, 1884, No 12, p. 58 und Wien. med. Blätter, 1884, p. 78.

62. JOHNSON : Virchow-Hirsch's Jahresber., 1885, I, p. 401.

63. WILDNER : *Zur therapeutischen Verwerthbarkeit der Borsäure.* Dissert. Würzburg, 1885.



64. Corlett : *Clinical observations on the ingestion of boracic acid and its effect on the skin, the boracic acid eruption so-called.* Journ. of the Amer. Med. Assoc., 15, 1890, p. 918.

65. Russel u. Taylor : *The treatment of epilepsy by biborate of soda.* Lancet, 1890, I, p. 1061.

66. Jaenicke : *Ueber die therapeutische Verwertung der Borsäure, etc.* Therap. Monatshefte, 1891, p. 477.

67. Ch. Féré : *De l'influence de l'antisepsie intestinale sur la tolérance de quelques médicaments.* La semaine médicale, 1891, p. 38.

68. P. J. B. Cure : *De l'emploi du borate de soude dans le traitement de l'épilepsie.* Thèse, Montpellier, 1891.

69. Rovighi : *Die Aetherschwefelsäuren im Harn und die Darmdesinfektion.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 16, 1892, p. 20.

70. Mairet : *Traitement de l'épilepsie par le borate de soude.* Le Progrès médical, 1891, II, p. 257 u. 1892, I. p. 97.

71. Ch. Féré : *Note sur l'action du borax administré par la voie gastrique sur les sécrétions cutanées.* C. rend. soc. biol., 1893, p. 987 und *Le borisme, etc.* Semaine médicale, 1894, p. 497.

72. — *Du borax dans le traitement de l'épilepsie.* Revue de médecine, 15. 1895, p. 750.

73. A. Hall : *The possible dangers of treating extensive burns with boracic ointment.* Lancet, 1896, I, p. 993.

74. Rasch : *Ein Fall von Borsäure-Exanthem.* Virchow-Hirsch's Jahresber., 1877, I, p. 351.

75. R. B. Wild : *Dermatitis and other toxic effects produced by boric acid and borax.* Lancet, 1899, I, 23.

76. A. Hall : *Boracic acid poisoning.* Lancet, 1899, I, p. 261.

77. Grumpelt : *Symptoms of poisoning by boracic acid.* Brit. med. Journ. 1890, I, p. 17.

78. Evans : *Toxic effects of boracic acid.* Brit. med. Journ., 1899, I, p. 209.

79. A. Hall : *Erythematous rash due to boric acid.* Brit. med. Journ., 1900, II, 1821.

80. Handford : *Erythematous rash due to boric acid.* Brit. med. Journ., 1900, II, p. 1495.

81 Rinehart : *Zwei Fälle von Vergiftung mit Borsäure.* Münchener med. Wochenschr., 1902, p. 204.

82. Le Clerc : *Effets caustiques d'un gargarisme boriqué.* Semaine médicale, 1902, No 6, p. 48.

83. C. Gerhardt : *Ueber Entfettungskuren.* Therapie der Gegenwart, 1902, No 6, p. 241.

84. Mankiewicz : Berl. klin. Wochenschr., 1903, p. 87.

85. Mendel : Berl. klin. Wochenschr., 1903, p. 87.

86. G. Merkel : *Die Verwendung der Borsäure in der inneren Medizin.* Münchn. med. Wochenschr., 1903, p. 100. Entgegnung hierauf : O. Liebreich, Therap. Monatshefte, 1903, III. u. VII.; G. Merkel : Münchn. med. Wochenschr., 1903, p. 908.

87. Hoppe : *Ueber schädlich wirkende Eigenschaften der Borsäure bei innerlicher Verabreichung.* Arztl. Sachverst. Ztg., 1903, p. 257.

88. v. Noorden : *Bemerkungen über die Schädlichkeit der Borsäure.* Therap. d. Gegenwart, 1903, p. 93.

89. K. Senz : *Ueber Erfahrungen bei Entfettungskuren mit Borsäure.* Ther. d. Gegenw., 1903, p. 158.

90. V. Vohryzek : *Ueber den therapeutischen Wert der Borsäure bei Skorbut.* Klin.-ther. Wochenschr., 1903, p. 268.



91. M. CLOETTA : *Zur Kenntnis der Borsäurewirkung.* Ther. d. Gegenwart, 1903, N° 3.
92. L. WAELSCH : *Ueber unangenehme Nebenwirkungen nach Applikation medikamentöser Salben auf die Haut (Borsalbe).* Prag. mediz. Wochenschr., 1903, N° 35.

Vergiftungen.

93. MOLODENKOW : *Zwei Fälle von Vergiftung durch Borsäure.* Petersb. med. Wochenschr., 1881, N° 42.
94. BRUZELIUS : *Ueber Borsäurevergiftung.* Virchow-Hirsch's Jahresber., 1883, I, p. 400.
95. WARFWINGE : *Fall von Borsäurevergiftung.* Virchow-Hirsch's Jahresber., 1883, I, p. 401.
96. ALMCQVIST : Schmidt's Jahrbücher d. ges. Medizin, 198, 1883, p. 28.
97. HOGNER : *Vergiftungsfälle durch Borsäure.* Virchow-Hirsch's Jahresber., 1884, I, p. 359.
98. G. T. WELCH : *Toxicological effects of boracic acid.* Medical Record, 34, 1888, p. 531.
99. G. LEMOINE : *De la toxicité de l'acide borique.* Gaz. méd. de Paris, 1890, p. 205 u. 222.
100. SCHWYZER : *Ueber Borsäurevergiftung.* New-Yorker med. Wochenschr., 1895, p. 263.
101. BRANTHOMME : *Zwischenfälle nach Borsäure.* Therap. Monatsh., 1897, p. 175.
102. ZUM BUSCH : Münchener med. Wochenschr., 1902, N° 5, p. 204.
103. CHARLES L. BEST : *Boric acid poisoning.* Report of a fatal case with autopsy. Transact. of the Chicago Patholog. Society, 6, 1904, p. 161.

Ausscheidung.

104. G. L. HARNIER : *Quaedam de transitu medicamentorum in lac.* Diss. Marburg, 1847.
105. H. QUINCKE : *Ueber die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Darmschleimhaut.* Arch. f. Physiol., 1868, 2, p. 150.
106. JOHNSON : Virchow-Hirsch's Jahresber., 1885, I, p. 401, und Jahresber. f. Tierchemie, 15, 1885, p. 235.
107. JAY : *Sur la vitesse de l'élimination de l'acide borique par l'urine.* Annal. d'hygiène publ., III. Serie, 37, 1897, p. 493.
108. E. ROST : *Notiz zur Kenntniss der Ausscheidung des Borax.* Arch. f. Physiol., 1899, Suppl., p. 568.
109. E. ROST : *Zur pharmakolog. Beurteilung der Borsäure unter besonderer Berücksichtigung ihrer Ausscheidung.* Verh. der Physiol. Gesellsch. zu Berlin, 15. XII. 1902, Arch. f. Physiologie, 1903, p. 369.
110. SONNTAG : *Ueber die quantitative Untersuchung des Ablaufs der Borsäureausscheidung aus dem menschlichen Körper.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amte, 19, 1902, Heft 1.
110a. LIEBREICH : *Ueber Ausscheidung der Borsäure beim Menschen durch den Schweiss.* Therap. Monatshefte, 1904, p. 416.
110b. WILEY : Vergl. N° 33.

Konservirungsmittel.

111. NYSTRÖM : *Ueber Aseptin* (Borsäure). Schmidt's Jahrb., 154, 1872, p. 211.
112. LE BON : *Sur les dangers du borax pour la conservation de la viande, etc.* Compt.-rend. 87, 1878, p. 936.
113. LIEBREICH : *Ueber Konservierung mit Borsäure.* Berl. klin. Wochenschr., 1887, N° 33, p. 605, und Therap. Monatsh., 1887, p. 353.



114. Popp und Fresenius : *Die Frankfurter Würste und deren Büchsenkonserven.* Zeitschr. f. öffentl. Chemie, 1897, p. 155.

115. Polenske : Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 12. 1896, p. 548; 17, 1900, p. 561; 19, 1902, Heft 1.

116. Lebbin : *Ueber die Zulässigkeit der Borsäure zur Nahrungsmittelkonservierung.* Die mediz. Woche, 1901, p. 409.

117. Beythien und Hempel : *Ueber Bestimmung der Borsäure in Fleischkonserven und die Abnahme des Borsäuregehaltes beim Wässern.* Zeitschr. f. Untersuchung d. Nahrungs- und Genussm., 1899, p. 842.

118. Kister : *Ueber Gesundheitsschädlichkeit der Borsäure als Konservirungsmittel für Nahrungsmittel.* Zeitschr. f. Hygiene, 37, 1901, p. 226.

119. Report of the departmental committee on the use of preservatives and colouring matters. London, 1901.

120. A. P. F. Richter : *Bakterielles Verhalten der Milch bei Boraxzusatz.* Arch. f. Hyg., 43, 1902, p. 151.

121. Kuschel : *Ueber die Wirkung des Einlegens des Fleisches in verschiedene Salze.* Arch. f. Hyg., 43, 1902, p. 134.

122. Vaughan u. Veenboer : *The use of borax and boric acid as food preservatives.* American medecine, 1902, 15. März.

123. R. Boehm : *Zur Beurteilung der Borsäure und des Borax als Fleischkonservierungsmittel.* Münchn. med. Wochenschr., 1902, p. 2049.

124. Dosquet-Manasse : *Ueber den Missbrauch der Borsäure.* Berl. klin. Wochenschr., 1902, p. 1167.

125. E. Harnack : *Einige Betrachtungen über Fleischpräservesalze.* Deutsch. med. Wochenschr., 1902, p. 887.

126. *Technische Begründung der Vorlage, auf Grund deren der Bundesrat gemäss § 21 des Fleischbeschaugesetzes den in der Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 18. II. 1902* (Reichs-Gesetzblatt, S. 48) *veröffentlichten Beschluss über gesundheitsschädliche und täuschende Zusätze zu Fleisch und dessen Zubereitung gefasst hat.* Deutsch. Reichs-Anzeiger, 1902, N° 47; auch abgedruckt in Arztl. Sachverst.-Ztg., 1902.

127. V. Gerlach : *Zur Borsäure-Frage.* Nürnberg, Tümmel, 1902.

128. H. Meyer : *Beitrag zur pharmakolog. Beurteilung der Borpräparate.* Hygienische Rundschau, 12, 1902, p. 1233.

129. E. Rost : *Borsäure als Konservierungsmittel.* Beiträge zur Beurteilung der Angriffe gegen das Verbot der Verwendung von Borsäure und deren Salzen bei der Zubereitung von Fleisch. Berlin, Springer 1903.

130. E. Rost : *Sind Borsäure und Borax wirkungs- und gefahrlos für den Organismus?* Deutsch. med. Wochenschr., 1903, N° 7 u. 8.

131. *Boric acid and potted shrimps.* Lancet, 1903, I, p. 979.

132. Bertenson : *Ueber die Konservierung von Kaviar mit Bor- und Salizylsäure zu industriellen Zwecken.* Russ.-mediz. Rundschau, 1, 1903, p. 311.

133. P. Brouardel : *Accidents causés par l'addition des antiseptiques aux aliments.* Annal. d'hyg. publ. III. Serie, 49, 1903, p. 420.



Chemisch.

134. HÖNIG u. SPITZ : Zeitschr. f. angew. Chemie, 1896, p. 549.

135. IONES : Zeitschr. f. anorgan. Chem , 20, 1899, p. 112.

136. POLENSKE : Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 17, 1900, p. 561.

137 A. HEDEBRAND : *Ueber Menge und Bestimmung der Borsäure in Vegetabilien.* Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genussmittel, 1902, p. 1044.

138. KARL WINDISCH : *Die Bestimmung der Borsäure,* Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- und Genussmittel, 1905, N° 11, p. 641.

Borsäure als normaler Bestandteil in Pflanzen.

139. RIPPER : *Weinbau und Weinhandel,* 6, 1888, p. 331.

140. G. BAUMERT : *Zur Frage des normalen Vorkommens der Borsäure im Weine.* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch., 21, 1888, p. 3290.

141. HOTTER : Zeitschrift für Nahrungsm.-Unters., 9, 1895, p. 1.

142. K. WINDISCH : *Ueber die Zusammensetzung der Trinkbranntweine.* Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, 14, 1898, p. 391.

143. F. SCHAFFER : *Ueber den Borsäuregehalt des Weines.* Schweiz. Wochenschr. f. Chemie und Pharmazie, 40, 1902, p. 478.

144. LIPPMANN : *Borsäure in Citronen und Apfelsinen.* Chem. Ztg., 1902, p. 465.

145. ALLEN und TANKARD : *Determination of boric acid in fruits etc.* The Analyst, 29, 1904, p. 301.

UNIVERSITÉ DE LOUVAIN. — INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE.

Composés arsénicaux en présence d'albuminoïdes

PAR

M. IDE,
Professeur de Thérapeutique à Louvain.

Le rôle évident et important de l'arsénic dans l'organisme a préoccupé les chimistes et les thérapeutes de tout temps.

Alors que l'hypothèse la plus simple à première vue était d'admettre avec LIEBIG que des poisons aussi toxiques que les composés arsénicaux entraient en combinaison avec les substances protéiques, BINZ parvint à démontrer, il y a déjà 25 ans, que cette hypothèse n'avait aucune observation positive en sa faveur. Par contre, avec ses élèves SCHULZ et WATTS il démontra dans une série de mémoires (1) que l'arsénic peut jouer un tout autre rôle : S'oxydant et se réduisant alternativement dans certains organes, il pourrait de ce chef activer notre métabolisme et cela seul suffirait pour expliquer bien des choses sur l'action biologique des arsénicaux.

Quand nous introduisons dans le milieu vivant qui est si riche en composés instables et oxydables, un agent porteur d'oxygène sous une forme facile à utiliser nous pouvons nous attendre à des conséquences étendues.

Si nous livrons de l'oxygène sous une forme trop virulente, ozone, nitrates, chlorates, nous provoquerons des véritables accidents moléculaires dans les masses vivantes; nous aurons empoisonné les cellules.

---

(1) BINZ et SCHULZ : Arch. f. exper. Path. und Pharmakol., 1879 à 1882. Bd. 11 et 13, 14 et 15.



Mais de l'oxygène sous une tension proche de celle de l'hémoglobine oxygénée, pourra parfois supplier avec avantage à la paresse de nos agents vitaux quels qu'ils soient.

Comme dans l'hémocyanine de L. FRÉDERICQ le cuivre joue pour les poulpes le rôle du fer de notre sang : nous pouvons nous attendre à trouver d'autres métaux ou métalloïdes dans un rôle analogue.

Quand on se représentait les combustions organiques comme devant se faire en vertu de la seule affinité de l'oxygène pour les substances instables de nos tissus, le jeu des oxydants et des réducteurs chimiques devait être considéré comme de première importance.

Mais aujourd'hui on constate de plus en plus que nos composés organiques ne sont ni si instables, ni si avides d'oxygène; il faut *plus* que la présence d'oxygène pour entrainer la combustion biologique, il faut en outre des ferments hydrolysants et oxydants, auxquels nous commençons à attribuer le rôle principal.

Ces notions plus modernes ne doivent pas jeter par une conclusion hâtive dans une erreur en sens contraire, en attribuant toutes les vertus actives aux ferments et en ne comptant pour rien les composés oxydables et réductibles en présence.

Sans escompter les surprises que la Biologie occasionne fréquemment aux conceptions chimiques courantes, nous devons être d'autant plus réservés dans nos hypothèses, qu'il s'agit dans le cas spécial qui nous occupe de corps chimiques que nos cellules vivantes modifient autrement que nos cellules mortes.

Et à ce point de vue les analyses si rigoureuses faites par BINZ conserveront toujours leur poids dans l'appréciation des phénomènes et ils méritent d'être rappelés succinctement.

Quand on introduit de l'arséniate (arsénic au maximum d'oxydation) dans le corps, une partie de cet arsénic se retrouve sous une forme réduite. Tous nos tissus *morts* ou *vivants* font cette réduction.

Quand on introduit de l'arsénite (arsénic incomplètement oxydé) on en retrouve une partie complètement oxydée.

Seuls *certains* organes *vivants* surtout le foie sont capables de provoquer cette oxydation. Le sang reste inactif.

Les analyses chimiques de BINZ ont été faites très soigneusement et ne semblent redouter aucune critique.

La polémique que ces faits ont soulevé quant à leur interprétation, montre assez que la thèse de BINZ était inattendue. Actuellement encore l'absence de combinaison chimique entre les arsénicaux et les albuminoïdes,

est un de ces faits dont on aime à se convaincre soi-même, tant il paraît exceptionnel pour un poison si violent.

Sans exclure la possibilité d'une combinaison chimique, BINZ soutenait avec raison qu'elle n'avait jamais été constaté et que seuls les phénomènes d'oxydation et de réduction provoqués par la molécule arsénicale libre avaient été prouvées.

Dans un travail dont nous regrettons de ne pouvoir retrouver l'original, HERAPATH aurait reconnu que toutes les tentatives de faire la synthèse de l'arsénique et de l'albumine, avaient échoué.

Un quart de siècle d'intervalle ayant apporté des idées et des méthodes nouvelles, concernant les albuminoïdes et concernant l'analyse moléculaire, il nous a paru intéressant de reprendre une de ces questions intimement liées aux travaux de BINZ.

Nous avons proposé à un de nos élèves Mr VANDENBULCKE de faire l'examen cryoscopique de mélanges déterminés de solutions albumineuses et de solutions arsénicales.

Ce sont les premiers résultats de ces recherches que nous donnons ici, ils confirment beaucoup plus nettement que nous n'osions le prévoir, les idées de BINZ concernant l'absence de réaction entre les albuminoïdes et les arsénicaux.

Plan des expériences.

Nous faisons d'abord des solutions aussi pures que possibles d'albuminoïdes. Partant de sérum sanguin de cheval recueilli aseptiquement nous isolons par la méthode de HOFMEISTER sérines et pseudo-globulines. Les précipités exprimés à la presse sont vivement dialysées, de manière à enlever tous les sels dialysables; les solutions obtenues étaient aussi concentrées que le sérum lui-même.

Il nous est arrivé d'obtenir ainsi des solutions albumineuses très concentrées qui se congelaient pourtant à un centième de degré près comme l'eau distillée. Mais cela n'est pas indispensable, quand il reste des traces de sulfates ammoniques elles ne gênent pas fort l'opérateur.

D'autre part nous faisons des solutions arsénicales. L'arséniate sodique pur était dissous directement dans l'eau distillée puis filtrée au moins 24 heures avant l'observation.

L'anhydride arsénieux était mis en quantité exagérée dans une solution normale — décime de NaOH. Il se forme ainsi de l'arsénite dissout en quantité suffisante pour influencer le point de congélation : un excès de NaOH libre doit être soigneusement évité car il entrerait certainement



en combinaison avec les albuminoïdes et modifierait les résultats cryoscopiques.

Les solutions étant prêtes, on détermine pour chacune d'elles le Δ ou l'abaissement sous 0° du point de congélation. Pour éviter les erreurs, les solutions furent toujours prises en quantité notable, 25 à 35 grammes; la surréfrigération est évitée au delà de quelques dixièmes de degré et les épreuves dont le contrôle donnait des différences dépassant le 1/100 de degré furent rejetées. Le 0° du thermomètre est vérifié avant et après chaque série de déterminations, le mercure du thermomètre est maintenu, tant que possible dans la zone graduée de son réservoir entre les déterminations. Enfin la cristallisation est provoquée par un échantillon minime de la même solution congélée à part.

La richesse moléculaire de chaque solution étant déterminée, on fait des mélanges en proportions connues entre les solutions albumineuses et arsénicales. On vérifie le Δ des mélanges et on constate ainsi, si la richesse moléculaire s'est abaissée par l'effet du mélange.

La cryoscopie des mélanges se faisait tantôt après avoir conservé le mélange à la température ambiante, tantôt après l'avoir maintenu un certain temps à 38°.

Résultats.

Solutions examinées	Δ trouvé	Δ calculé pour l'absence de réaction.
A) Arséniate sodique	— 0,26	
B) Pseudoglobulines concentrées	— 0,03	
Mélange 25 A + 5 B	— 0,24	— 0,22 à 0,23
Id. chauffé à 40° pendant 60′	— 0,25	Id.
C) Sérines concentrées	— 0,05	
Mélange 25 A + 5 C	— 0,25	— 0,23 à 0,24
Id. chauffé à 40°, pendant 60′	— 0,25	Id.
D) Arsénite sodique	— 0,14	
Mélange 25 D + 5 B	— 0,10 à 0,11	— 0,12 à 0,13
Id. chauffé	— 0,09 à 0,10	— 0,12 à 0,13
Mélange 25 D + 5 C	— 0,15 à 0,16	— 0,13 à 0,14
Id. chauffé	— 0,18	— 0,13 à 0,14

Nous constatons dans cette série que toujours la richesse moléculaire des mélanges reste très rapprochée de ce qu'elle serait en l'absence de toute combinaison chimique de la part des solutions employées. Mais si d'une part les solutions d'arséniates donnent même des chiffres un peu élevés qui

feraient croire à une certaine dissociation, les solutions d'arsénites, manifestent un mouvement contraire. Mais l'instabilité de l'arsénite et le mode de formation auquel nous devions recourir ne permet pas de donner trop d'importance aux irrégularités dues à ces mélanges.

Laissant là les solutions d'arsénite nous avons repris en contrôle les expériences avec l'arséniate et les pseudo-globulines, et elles ont donné grâce à toutes les précautions des chiffres encore plus concordants.

Solutions	Δ trouvé	Δ calculé.
A) Arséniate sodique	0,79	
B) Pseudo-globulines concentrées	0,00	
Mélange	0,64 à 0,65	0,642

Ces chiffres indiquent nettement que dans le mélange d'albuminoïdes et d'arséniates la richesse moléculaire ne se modifie pas et se comporte comme si aucune synthèse moléculaire n'intervenait.

Conclusions.

Devant déterminer la valeur de ces constatations nous devons remarquer d'abord que la cryoscopie ne donne que le nombre absolu d'ions ou de molécules libres, quels qu'ils soient. Ainsi un échange intermoléculaire faisant passer le radical sodique de l'arséniate à l'albumine ne serait pas perçu par la cryoscopie.

Ensuite une synthèse partielle d'une partie pourrait être compensée et masquée par une dissociation moléculaire d'une autre partie.

Enfin si chaque molécule albumineuse ne s'attachait qu'*une* molécule arsénicale, la synthèse ne serait jamais perceptible par la cryoscopie, le nombre des molécules albumineuses ne jouant qu'un rôle imperceptible en cryoscopie, même pour des solutions aussi concentrées que celles du sérum.

Si la dose toxique tout entière était liée par les protéides elle échapperait encore à la cryoscopie. En effet la dose toxique d'après les expériences les plus récentes du laboratoire d'HEYMANS ne semble pas devoir dépasser le centigramme par kilogramme d'animal.

Nos expériences ne permettent donc pas d'affirmer qu'il n'existe *aucune* synthèse entre l'albumine et les arsénicaux.

Mais quand on songe que même une synthèse très labile, comme les albumines en font avec beaucoup de sels neutres, avec les bases et les



acides, serait aussi bien perçu qu'une synthèse forte, et qu'ici les chiffres obtenus coïncident de si près avec les chiffres de l'inertie complète, on ne peut nier qu'il existe une forte probabilité en faveur de l'indépendance réciproque des molécules albuminoïdes et arsénicales, telle que BINZ la comprenait.

De plus il semble que si une synthèse débutante était masquée par des modifications secondaires l'influence des températures à 38° pendant une heure, aurait modifié notablement la richesse moléculaire.

Ce genre d'expériences est susceptible de nombreuses variantes et il demande à être mis en parallèle avec des analyses d'autre genre, dialyse, modifications chimiques, etc. Et si même la thèse de l'indépendance des molécules ne se vérifiait pas entièrement, si on trouvait encore une autre influence que l'action oxydante et réductrice de BINZ, le résultat final semble bien devoir rester autre que LIEBIG ne l'avait cru d'abord. Et nous devrons à BINZ d'avoir rompu courageusement avec ces anciennes conceptions simplistes concernant ces poisons.

Louvain, le 10 juillet 1905.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien.

Ueber die entgiftende Funktion der Leber gegenüber Strychnin, Atropin, Nikotin und Kurare

von

Dr C. J. Rothberger und Dr H. Winterberg,
Assistenten am Institute — Privatdozent f. allgem. u. exper. Pathologie.

Die bisher beim Studium der entgiftenden Leberfunktion verwendeten Methoden sind zum Teil an sich nicht einwandfrei, zum Teil können sie nur bei sehr exakter Ausführung und vorsichtiger Verwertung der gewonnenen Tatsachen zu sicheren Ergebnissen führen.

Die unbedingt notwendige Kritik vermissen wir aber gerade hier sehr häufig; die Literatur über die entgiftende Funktion der Leber ist reich an Irrtümern, welche durch schlechte Versuche entstanden sind. Aber merkwürdigerweise finden wir auch hier so manche richtige Tatsache, obwohl die Versuche, durch welche sie gefunden wurde, nichts weniger als einwandfrei sind. Daher mag es kommen, dass Autoren, welche durch die offenbare Unzulänglichkeit dieser Versuche zu Nachprüfungen veranlasst worden sind, in das andere Extrem verfielen, indem sie glaubten die als richtig erkannte Tatsache auf ganz andere Art deuten zu müssen. So erklären sich viele Widerspruche in der Literatur : die Leber wurde von den einen als das Entgiftungsorgan katexochen dargestellt, sie sollte eine ganz spezifische, in dieser Art keinem andern Organe zukommende Schutzkraft besitzen, andere behaupteten wieder, die Leber könne nicht besser entgiften, als jedes andere Organ, von Entgiftung könne man eigentlich gar nicht sprechen, da doch die Verdünnung mit dem Leberblute

oder die Zwischenschaltung eines ausgedehnten Kapillargebietes das eigentlich wirksame sei, eine Zerstörung oder Umwandlung der Gifte jedoch nicht stattfinde.

Wenn wir nun die Frage nach der entgiftenden Funktion der Leber neuerdings in Angriff genommen haben, so waren nicht allein die skizzierten Umstände massgebend, dass trotz der Einfachheit der Methoden die verschiedenen Autoren zu widersprechenden Anschauungen gekommen sind, sondern namentlich der Umstand, dass uns zur Lösung dieser Frage ein sehr geeignetes, bisher aber nur sehr wenig benütztes Versuchsobjekt zur Verfügung stand, nämlich Hunde mit ECK'scher Fistel. In unseren Untersuchungen über die bei Hunden mit ECK'scher Fistel nach Fleischfütterung auftretenden Vergiftungserscheinungen (17), haben wir bereits über einige Versuche mit Giften berichtet; an dieser Stelle wollen wir kurz teils über diese, teils über daran angeschlossene neuere Versuche berichten; sie beziehen sich speziell auf die Frage, ob und inwiefern die Leber tatsächlich die Alkaloide Strychnin, Nikotin, Atropin und Kurare entgifte. Die Rolle der Leber als Schutzorgan gegen Vergiftungen in ihrer allgemeinen Bedeutung hat der eine von uns an anderer Stelle besprochen (16).

Die verschiedenen, bisher verwendeten Methoden lassen sich in folgende Gruppen einteilen :

1) Verreibung einer Giftlösung mit Leberbrei.
2) Durchleitung von Giftlösungen
   a) durch die herausgeschnittene Leber;
   b) durch die Leber des lebenden Tieres.
3) Ausschaltung der Leber :
   a) Exstirpation;
   b) Ligatur der v. portae;
   c) Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislaufe (ECK'sche Fistel).
4) Verstärkte Durchblutung der Leber :
   a) Ligatur d. vv. renales afferentes bei Oviparen;
   b) ECK'sche Fistel mit Ligatur der v. cava inf.

Die *Verreibung einer Giftlösung mit Leberbrei* ist seit SCHIFF (1877) viel angewendet worden. Nach verschieden langem Kontakt wurde meist eine Giftabschwächung gefunden und daraus auf eine spezifisch entgiftende Fähigkeit der Leberzelle geschlossen; man hatte zwar bei Verreibung mit anderen Organen auch eine Abnahme der Giftigkeit der betreffenden Lösung gefunden, dieselbe war aber nie so weit gegangen wie bei der

Leber. Nun ist ja offenbar, wie schon CZYLHARZ und DONATH (4) betont haben, dieser Schluss mindestens voreilig, denn die entgiftende Kraft eines Organbreies hängt in erster Linie von seinem Zellreichtum ab. Es darf uns daher nicht wundern, wenn die Leber, welche sich ja viel leichter verreiben lässt als Niere oder Muskel, stärker entgiftend wirkt. Eine spezifische Fähigkeit der Leberzelle ist damit keineswegs bewiesen. CZYLHARZ und DONATH haben Milz- und Gehirnbrei sogar konstanter wirksam gefunden als Leberbrei.

Die *Durchleitung von Giftlösungen durch die Leber* ermöglicht eine direkte Bestimmung der retinierten Giftmenge, indem das zugeleitete und das abfliessende Blut auf ihren Giftgehalt geprüft werden; dabei hat die Verwendung des überlebenden Organs den Vorteil, dass dieselbe Giftlösung mehrmals durch die Leber geleitet werden kann, wodurch die Möglichkeit geboten wird, viel mehr von dem Gift zu retinieren als es bei einmaligem Durchtritte der Fall sein könnte.

Die Durchströmung der herausgeschnittenen Leber hat schon Heger (6) im Jahre 1873, allerdings in sehr primitiver Weise angewendet und dabei gefunden, dass die Leber Nikotin zurückhalte. Er erschloss diese Tatsache aus dem Umstande, dass das Blut nach dem Austritte aus der Leber den charakteristischen Nikotingeruch verloren hatte, ohne der von ihm selbst vermerkten Veränderung der Leber, welche im Laufe des Versuches ödematös geworden war und das Blut nur mehr tropfenweise ausfliessen liess, die gebührende Bedeutung beizumessen und ohne die Verdünnung mit der schon zu Beginn des Versuches in der Leber vorhandenen Blutmenge zu berücksichtigen, obwohl doch diese allein schon das Verschwinden des Nikotingeruches hätte erklären können. Diese Versuchsfehler, welche sich auch in der Dissertation von HEGER's Schüler JACQUES finden, müssen natürlich vermieden werden, wenn die gewonnenen Ergebnisse richtig sein sollen. Die Verwendung überlebender Organe überhaupt ist ja nur mit dem Vorbehalte zulässig, dass ihr normaler Zustand, so weit es eben möglich ist, erhalten wird. Unter diesen Kautelen ausgeführt [VAMOSSY] (22), ist die Durchströmung der herausgeschnittenen Leber allerdings geeignet, darüber Aufschluss zu geben, ob im abfliessenden Blute weniger Gift enthalten sei als im zufliessenden, ob also die Leber im weitesten Sinne des Wortes entgiftend gewirkt habe. Die nachfolgende Auswaschung und chemische Untersuchung des Organes kann überdies feststellen, ob und in welchem Ausmasse eine Bindung des Giftes an das Lebergewebe stattgefunden hat.

Die Durchleitung von Giftlösungen durch die in situ belassene Leber



besteht in der Injektion in einen Pfortaderast des lebenden Tieres. Wir kommen auf diese Methode noch weiter unten zurück.

Von den die *Ausschaltung der Leber* bezweckenden Operationen ist die radikalste, die Leberexstirpation, seit Schiff (19) [1877] wiederholt am Kaltblüter ausgeführt worden. Frösche überleben dieser Eingriff nach einigen Autoren 3—4 Tage, nach andern fast ebensoviele Wochen Man injizierte nun einem entleberten und einem normalen Frosche gleiche Giftmengen und schloss auf eine Schutzwirkung der Leber, wenn das operierte Tier früher zugrunde ging, als das normale, was meist der Fall war. Nun haben allerdings die meisten Autoren sich davon überzeugt, dass die Folgen der Operation allein länger ertragen werden, aber es fehlen genügende Kontrollversuche, welche zeigen würden, dass entleberte Frösche gegenüber anderen Giften, bezüglich welcher der Leber keine Schutzkraft zukommt, keine erhöhte Empfänglichkeit aufweisen. Es starben eben die entleberten Frösche rascher, wenn sie noch dazu vergiftet wurden. Die Beschleunigung des Todes darf aber nicht einfach auf den Wegfall der Leber bezogen werden, man muss auch die tiefgreifende Schädigung, welche die Operation nach sich zieht, mit berücksichtigen; man hat ja nicht ein gesundes Tier ohne Leber vor sich. Es ist daher ganz unzulässig, so wie Schupfer (20) es tat, aus der Tatsache, dass man einen entleberten Frosch schon mit der Hälfte der für das normale Tier letalen Giftmenge töten könne, den Schluss zu ziehen, dass die Leber die Hälfte des injizierten Giftes zurück halte.

An Säugetieren konnte die Leberextirpation erst in jüngerer Zeit ausgeführt werden, da sie, wenn der Pfortaderkreislauf nicht ganz unterbrochen werden soll, die vorherige Verbindung der Pfortader mit der Hohlvene — die Anlegung der Eck'schen Fistel — voraussetzt. Zu toxikologischen Studien ist diese Operation, welche die Tiere nur um wenige Stunden überleben, wenig geeignet.

Eine der Exstirpation der Leber analoge, aber weniger eingreifende Operation ist die *Abbindung der Leber*, welche im Körper hinterlassen wird oder die *Ligatur d. v. portae,* besonders in Kombination mit der Abbindung der art. hepatica. Am Frosch hat Schiff nach dieser Operation eine bedeutend erhöhte Empfindlichkeit gegen Nikotin nachweisen können, und zwar bei Injektion in einen Lymphsack deutlicher als bei Injektion in eine Darmschlinge. Dieselbe Uebereinpfindlichkeit gegen Nikotin hat Roger (14) bei Hunden mit ligierter Porta gefunden, wobei das Gift in die v. saphena injiziert wurde, ferner bei Meerschweinchen bei subkutaner Injektion. Die Unbrauchbarkeit dieser zuletztgenannten Operationen, welche zu einer

vollständigen Unterbrechung des Portalkreislaufes führen, braucht wohl nicht näher begründet zu werden.

Auf die Eck'sche Fistel, bei welcher die Leber ausgeschaltet wird, ohne dass der Pfortaderkreislauf gestört würde, kommen wir noch zurück.

Es bleiben uns nun nur noch die Methoden zu besprechen übrig, welche eine *verstärkte Durchblutung der Leber* herbeiführen. Dahin gehört zunächst die Ligatur der venae renales afferentes bei Oviparen. Schiff (19) fand nach dieser Operation bei Fröschen eine erhöhte Resistenz gegen Nikotin. Am Hunde hat Kotliar (10) nach Anlegung der Eck'schen Fistel die untere Hohlvene unterhalb der Leber ligiert, so dass nicht nur das Pfortaderblut sondern auch das Blut der Hohlvene die Leber passieren musste. Auf diesen vermehrten Blutgehalt der Leber führte er die erhöhte Resistenz gegenüber intravenöser Atropin-Injektion zurück. Da aber das Kontrolltier überhaupt nicht operiert war, so wäre wohl zunächst der Durchtritt des Giftes durch die Leber für die geringere Wirkung verantwortlich zu machen, aber diese Abschwächung ist auch nach den Protokollen Kotliar's eine recht unbedeutende; es handelt sich um Differenzen, die wohl innerhalb individueller Unterschiede liegen

Wenn wir von den beiden zuletzt erwähnten Methoden absehen, welche nur eine sehr beschränkte Anwendung erfahren haben, so müssen wir gegen alle anderen den Einwand erheben, dass sie ausserordentlich schwere Eingriffe für das Versuchstier bedeuten, welche eine so tiefgreifende und weitgehende Alteration zur Folge haben, dass bei der Einbringung des Giftes nicht mehr die einfachen Verhältnisse vorliegen, welche zur einwandfreien Beurteilung der entgiftenden Leberfunktion notwendig sind.

Diesen Vorwurf kann man nun nicht erheben gegen die im folgendem zu besprechenden Methoden 1) *der vergleichsweisen Injektion des Giftes in verschiedene Blutgefässe des Körpers* und 2) der *Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislaufe durch die Anlegung der* Eck'*schen Fistel*. Durch diese Methoden wird das Allgemeinbefinden der Tiere in keiner Weise gestört und deswegen haben wir sie auch allein zu unseren Untersuchungen herangezogen.

Injiziert man eine bestimmte Giftmenge das einemal in die v. saphena das andremal in einen Pfortaderast, so findet man sehr oft, dass bei der letzteren Applikation viel weniger intensive Krankheitserscheinungen auftreten als bei der ersteren. Da hier der einzige Unterschied in der Zwischenschaltung der Leber bei der Injektion in eine Mesenterialvene besteht, so ist man berechtigt, der Leber die Milderung der Vergiftungs-

symptome zuzuschreiben, wenn wir auch über die Art dieser Entgiftung dadurch nichts erfahren. Eine von früheren Autoren (ROGER u. a.) oft nicht berücksichtigte Bedingung ist aber bei solchen Versuchen unerlässlich : *Es muss bei jeder Applikationsart in der Zeiteinheit dieselbe Giftmenge in derselben Verdünnung einfliessen.* Die Wirkung vieler Gifte ist in erster Linie abhängig von der Konzentration in der sie beigebracht werden und man kann, wie auch VAMOSSY (22) hervorhebt, das Verhältnis dadurch zu Ungunsten der Leber umkehren, dass man in die Körpervene sehr langsam, in die Pfortader hingegen rasch injiziert. Bringt man das Gift, wie es zuerst CHOUPPE u PINET (3) getan haben, in den Blutstrom einer Arterie ein, so ist die danach auftretende Abschwächung der Vergiftungserscheinungen der Ausdruck der entgiftenden Fähigkeit des von der betreffenden Arterie versorgten Kapillargebietes.

Können wir uns auf diese Weise auch über die Schutzkraft der verschiedensten Organe Aufschluss verschaffen, so besitzen wir doch nur eine einzige Methode, welche uns gestattet, die entgiftende Funktion der Leber unter Bedingungen zu studieren, wie sie den normalen Verhältnissen entsprechen, nämlich die Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislaufe durch die Anlegung der ECK'schen Fistel. Sie gestattet uns, am gesunden Tier diejenige Eintrittspforte zu wählen, welche bei Vergiftungen fast ausschliesslich in Betracht kommt, den Magendarmkanal.

Hunde können die Operation der ECK'schen Fistel um viele Monate überleben, ohne dass sie sich, was ihr Wohlbefinden anlangt, von normalen Tieren auch nur im geringsten unterscheiden. Bringt man einem operierten Tiere dieselbe Giftmenge per os bei, so kann man aus dem Unterschiede in der auftretenden Wirkung auf die Schutzkraft der Leber zurückschliessen. Man wird gut tun, zu solchen Versuchen operierte Hunde zu wählen, welche auf Fleischfütterung nicht reagieren, weil sie dadurch ein noch geringeres Abweichen von der Norm dokumentieren.

Ausserdem empfiehlt es sich, die Tiere vor dem Versuch hungern zu lassen, da der Füllungszustand des Magens bei intrastomachaler Applikation des Giftes eine wichtige Rolle spielt.

Wir wollen nun zur Besprechung unserer Versuche übergehen, welche wir ausschliesslich an Hunden ausgeführt haben.

Strychnin.

Da eine Uebersicht über die Literatur der entgiftenden Leberfunktion gegenüber Strychnin von dem einen von uns an anderer Stelle gegeben

worden ist (16), so wollen wir uns hier darauf beschränken, über unsere Versuche zu berichten. Solche haben wir einerseits an Hunden mit Eck'scher Fistel ausgeführt und andrerseits haben wir auch an normalen Hunden vergleichsweise Injektionen in die v. saphena, in einen Pfortaderast und in die art. femoralis vorgenommen.

A) *Versuche an Hunden mit* Eck'*scher Fistel.*

Nachdem wir uns davon überzeugt hatten, dass für normale Hunde eine Dosis von 0,375 mgr. Strychnin pro Kilogr. per os nicht tötlich sei, aber stets wiederholt schwere Krampfanfälle auslöse, haben wir dieselbe Menge, in 100—250 c.c. Wasser auch Hunden mit Eck'scher Fistel per os beigebracht und gefunden, dass diese ausnahmlos zugrunde gingen. In nachfolgender Tabelle stellen wir die Versuche übersichtlich zusammen :

Normale Hunde	Hunde mit ECK'scher Fistel	
SYMPTOME	SYMPTOME	BEMERKUNGEN
A) Krämpfe nach 21 u. 42 Min. *lebt*	VII. stirbt nach 17 Min.	
B) Krämpfe nach 55 Min. *lebt*	VIII. stirbt nach 4 St.	
	IX. stirbt nach 1 St. 10'	
C) Krämpfe nach 26 Min. u. ff. *lebt*	XII. stirbt nach 35 Min.	bekam irrtümlich die doppelte dosis (0,75 mgr. p. k.)
D) Geringe Reflexsteigerung nach 2 Stunden. *lebt*	XVII. stirbt nach 13 Min.	
	XIX. stirbt nach 2 St.	

B) *Vergleichsweise Injektion von Strychninlösung.*

Nachdem die vorerwähnten Versuche uns die Richtigkeit der Ansicht, dass die Leber bei der Vergiftung per os entgiftend wirke, so eklatant gezeigt hatten, begnügten wir uns damit, die Abschwächung der Giftigkeit beim Durchtritte durch irgend ein anderes Kapillargebiet zu untersuchen. Wir haben daher eine Strychninlösung von bestimmter Konzentration das einemal in die vena femoralis einfliessen lassen, das andremal unter Druck in die art. femoralis eingebracht; den Druck lieferte eine Sauerstoffbombe mit Reduktionsventil. Wir haben auf diese Weise feststellen können, dass auch der Durchtritt durch das Kapillargebiet einer Hinterextremität die Giftwirkung deutlich abzuschwächen vermöge. Wir führen als Beispiel folgende Versuche an :

Dachsbastard, 3800 gr.

Von einer Strychninlösung 0,01 : 250 c.c. Kochsalzlösung fliesst jede halbe Minute 1 c.c.

Nach c.c.	In die vena femoralis	In de art. femor. (1 Monat später)
12	Deutliche Reflexsteigerung	Schwache Reflexsteigerung
15	Beginn spontaner Zuckungen	Reflexsteigerung etwas deutlicher
18	Spontan schwere Streckrämpfe	Deutliche Reflexsteigerung der Versuch wird fortgesetzt
	Liegt nach dem Versuch in schweren Krämpfen; dann Lähmungserscheinungen und heftige Dyspnoe. Kann sich 3 h. nach d. Versuch noch nicht auf den Beinen halten, ist aber tags darauf erholt. *Bekam in 9 Min. 0,72 mgr. Strychnin.*	Beim Vernähen der Wunde Zuckungen, beim Abbinden Streckrampf, der sich später beim Anfassen der Extremität wiederholt, stirbt 1/2 h. nach Beendigung des Versuches. *Bekam in 16 Min. 1,28 mgr. Strychnin.*

2) Rattler, 5900 gr.

Strychninlösung 0,01 : 500 c.c. Kochsalzlösung. Davon fliesst jede halbe Minute 1 c.c. in d. vena femoralis.

Nach 18 c.c. deutlicher Beginn der Reflexsteigerung.

» 23 c.c. spontane Zuckungen.

» 35 c.c. Beginn anhaltender Reflexkrämpfe.

» 36 c.c. kurzdauernde spontane Krämpfe.

Beim Vernähen der Hunde starke Streckrämpfe, welche sich nach dem Abbinden noch wiederholen.

Der Hund erhielt *in 18' 0,72 milligr. Strychnin.*

10) Derselbe Hund, 1 Monat später.

Von derselben Strychninlösung wird unter 200 mm. Hg. Druck jede halbe Minute 1 c.c. in d. art. femor gebracht. Nachdem, wie im vorigen Versuche 36 c.c. in 18' einverleibt worden waren, kann man noch kaum mit Sicherheit den Beginn der Reflexsteigerung konstatiren. Abgebunden verhält sich der Hund ganz normal.

Der Dachbastard hatte schon nach dem ersten Versuch so schwere Erscheinungen gezeigt, dass wir an seinem Ueberleben zweifelten. Bei der Wiederholung des Versuches sind wir um weniges zuweit gegangen, und das Tier starb. Der Unterschied der sich in den ersten 9 Minuten gegenüber dem Kontrollhund zeigte, ist jedoch sehr deutlich.

Es erscheint demnach auch nach unseren Versuchen die Entgiftung des Strychnins durch die Leber sicher erwiesen. Diese Entgiftung kommt zustande

1) durch Bindung an die Nucleïne der Leberzellen [Vamossy] (22);

2) durch die Verdünnung mit den Leberblute [CHOUPPE u. PINET] (3) [IPSEN] (7);

3) durch Ausscheidung in die Galle [JACQUES] (8).

Da eine Zerstörung des Strychnins in der Leber nicht stattfindet, so müssen wir von einer Entgiftung im weiteren Sinne sprechen, da das Alkaloïd seiner giftigen Eigenschaft nicht beraubt, sondern nur indirekt daran gehindert wird, seine schädliche Wirkung ungeschwächt auszuüben.

Atropin.

LAUTENBACH (11) hatte der Leber jede Einwirkung auf das Atropin abgesprochen, ROGER (14) hatte die Froschleber nur sehr schwach wirksam gefunden und JUSSEWITSCH (9) stellte an Kaninchen fest, dass sich der Atropingehalt der verschiedenen Organe nach ihrem Blutreichtum richte; die blutfrei gewaschenen Organe fand er fast frei von Atropin, während sich das Blutserum immer als stark gifthaltig erwies. Demnach habe die Leber für Atropin kein besonderes Absorptionsvermögen. SCHUPFER (20) stellte die grösste nicht letale Dosis für gesunde Frösche mit 0,316 mgr. pro Kilogr. fest, für entleberte Frösche mit 0,180 mgr. Daraus schliesst er, dass sie Leber fast die Hälfte des injizierten Atropins zurückhalte.

VAMOSSY fand bei der Durchspülung der herausgeschnittenen Leber, dass diese ebenso wie Strychnin auch Atropin deutlich retiniere.

Wir haben uns darauf beschränkt, die von KOTLIAR (10) an Hunden mit ECK'scher Fistel gefundenen Verhältnisse nachzuprüfen und zwar hauptsächlich deshalb, weil dieser Autor angab, dass bei operierten Tieren nach Atropindarreichung ein anderes Vergiftungsbild auftrete, als bei normalen.

KOTLIAR verabreichte in der I. Versuchsserie zwei normalen und einem operierten Hunde 0,23—0,3 mgr. Atropin in 1 ‰-Lösung in den Magen und konstatierte als eine bisher noch nicht beobachtete Erscheinung das Auftreten einer *Pulsverlangsamung*, welche nach wenigen Minuten, beim ECKhunde am raschesten einsetzte und nach 5—24 Minuten, wieder beim operierten Hunde am raschesten von einer *Pulsbeschleunigung* gefolgt war; diese war beim ECKhunde intensiver und dauerte länger an als bei den normalen Hunden.

Eine Dilatation der Pupillen entwickelte sich in ausgesprochener Weise *nur beim ECKhunde*. Hier bestand also nicht ein quantitativer Unterschied wie bei der Pulsfrequenz, sondern es trat ein Symptom auf, welches beim Kontrollhunde fehlte. Daraus schloss KOTLIAR, dass eine gewisse Menge von Atropin in der Leber zurückgehalten werde.



Die Hunde mit ECK'scher Fistel sollten sich so verhalten wie Tiere, denen das Atropin direkt in die Blutbahn gebracht wird. KOTLIAR beschreibt an ihnen eine spezifische Allgemeinreaktion, « starke Aufregung, Unruhe, Tendenz im Kreise zu wandeln, Schwäche, besonders der Hinterextremitäten, Unsicherheit des Ganges ». In einer II. Versuchsserie ligierte KOTLIAR nach Anlegung der ECK'schen Fistel nicht die Pfortader sondern die Hohlvene, so dass also auch das Blut des Hinterkörpers die Leber passiren musste. Injizierte er nun Atropin in die v. femoralis, so konnte er wieder eine Abschwächung und Retardation der Giftwirkung feststellen. An so operierten Hunden lehrte auch die vergleichsweise Injektion in die v. facialis und v. femoralis (III. Serie), dass bei letzterer Applikationsart wieder eine deutlich schwächere Wirkung eintrat. Dasselbe liess sich auch bei Verwendung grosser Dosen (3 mgr. pro Kilogr. IV. Serie) feststellen. Die bei Wiederholung der Versuche an denselben Tieren auftretende Gewöhnung an das Atropin führte KOTLIAR auf eine « chemische Vaccination » vonseiten der Leber zurück; diese sollte das Atropin mit andern Körpern zu ungiftigeren Modifikationen verbinden und durch Abgabe dieser Substanzen an das Blut den Körper gegen neuerliche Vergiftung weniger empfindlich machen.

Die in der I. Versuchsserie von KOTLIAR erhobenen Befunde konnte SCHUPFER (21) nicht bestätigen. Bei normalen Hunden trat nach 0,3 mgr. pro Kilogr. vorübergehende Pupillendilatation und deutliche Pulsbeschleunigung auf, nach vorheriger Verlangsamung; hingegen zeigte eine nach der Modifikation von QUEIROLO operierte Hündin nach 0,4 mgr. pro Kilogr. nur schwache Pulsbeschleunigung, welcher ebenfalls eine Verlangsamung vorherging, und keine Pupillendilatation. Alle andern von KOTLIAR als charakteristisch beschriebenen Symptome (Exzitation, Kreisbewegung etc.) fehlten.

Auch in unseren Versuchen gelangten wir zu wesentlich anderen Ergebnissen als KOTLIAR. Wir konnten einen entscheidenden Unterschied zwischen normalen und nach ECK-PAWLOW operierten Hunden nicht feststellen. Vor allem können wir der Angabe KOTLIAR's dass eine ausgesprochene Pupillendilatation sich nur beim ECKhunde zeige, nicht beipflichten, da wir dieselbe auch bei normalen Tieren in unzweideutiger Weise auftreten sahen. Was die der Pulsbeschleunigung vorhergehende Verlangsamung anbelangt, so stellt sie einen sehr inkonstanten Befund dar und muss üeberdies dort, wo sie eintritt durchaus nicht auf das Atropin bezogen werden. Man darf nicht nicht vergessen, dass die Aufregung des Tieres beim Aufbinden bezw. beim Einführen der Schlund-

sonde mit beträchtlicher Pulsbeschleunigung einhergehen kann. Nimmt man diese als die Normalfrequenz des Tieres, dann muss die mit der Beruhigung des Tieres einhergehende Rückkehr der Frequenz zur Norm eine Pulsverlangsamung vortäuschen. Alle diese Veränderungen können, aber auch eintreten, bevor noch überhaupt Atropin gegeben worden ist, sie sind daher nicht auf dieses zu beziehen.

KONTROLLHUND, schwarzer Spitz.
Pulsfrequenz vor dem Aufbinden 88—90 in 1 Min.
» nach dem » 100—108 in 1 Min.
11 h. 09'. *0,23 milligr. Atropin pro kilogr. per Schlundsonde.*
11 h. 10'—11 h. 13'. Puls 104—112.
11 h. 14'—11 h. 40'. » 88—96. Rückkehr zur Norm, scheinbare Verlangsamung.
11 h. 42'. » 240. Eintritt der Atropinwirkung.
11 h. 45'. » 222. Beginn der Pupillenerweiterung.
1 h. 05'. » 192. Pupillen erweitert, keine Reaktion auf Lichteinfall.

Die von KOTLIAR für Hunde mit ECK'scher Fistel « spezifische Allgemeinreaktion » haben wir ebensowenig feststellen können wie SCHUPFER.

Wir geben im folgenden eine tabellarische Uebersicht über unsere Versuche.

Kontrolltiere				Hunde mit ECK'scher Fistel				
	DOSIS per kgr.	BEGINN DER Pulsbeschl.	BEGINN DER Pupillendil.	N°	DOSIS per kgr.	BEGINN DER Pulsbeschl.	BEGINN DER Pupillendil.	BEMERKUNGEN
Foxterrier	0,3	18'	23'	X	0,3	23'	50'	am Kymogr. (art. femoralis).
				XII	0,3	58'	55'	nicht am Kymogr. Nach 5 h. wie d. Kontrolltier (Pupille maximal dil. starr, Puls 120 in 1 Min).
					0,3	ca. 50'	> 50'	am Kymogr. (art. femor.) Pupille nach 3 h. weit und starr.
schwarzer Spitz	0,23	32'	36'	XIX	0,2	31'	51'	
				XXVIII	0,3	25'	32'	

Beim ECKhunde X, dessen art. femor. mit dem Hg.-Manometer verbunden war, schien za. 5 Min. nach der Atropinverabreichung eine Pulsverlangsamung einzutreten, doch war die Zählung der Pulse gerade hier wegen der grossen Schwankungen des Manometers nicht ganz einwandfrei.

Wir haben in der Reaktion auf Atropindarreichung keinen deutlichen Unterschied gefunden zwischen normalen Hunden und Hunden mit

Eck'scher Fistel und insbesondere können wir die Angabe Kotliar's, dass bei letzteren die Erscheinungen früher und intensiver auftreten und länger andauern mit Rücksicht auf die grossen individuellen Schwankungen nicht bestätigen. Bei operierten Tieren scheint Pulsbeschleunigung und Pupillendilatation eher später einzutreten, was vielleicht mit veränderten Resorptionsverhältnissen zusammenhängt.

Wir haben keine Veranlassung gefunden, die übrigen Versuche Kotliar's nachzuprüfen, da wir die der I. Serie nicht bestätigen konnten, und die übrigen Versuche ja nur unter der Voraussetzung der Richtigkeit der früheren nachzuprüfen gewesen wären.

Unsere Versuche ergaben demnach keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Leber die Giftwirkung von Atropin wesentlich zu modifizieren vermöge.

Nikotin.

Bezüglich des Nikotins ist der Leber fast von allen Autoren eine entgiftende Fähigkeit zugeschrieben worden, nur René (13) stellte diese in Abrede. Heger (6) fand Retention von Nikotin bei Durchspülung der herausgeschnittenen Leber, Schiff (19) konstatierte, dass Frösche nach Exstirpation oder Abbindung der Leber weniger resistent gegen Nikotin werden, während Ligatur der venae renales afferentes und die darauffolgende erhöhte Durchblutung der Leber die Resistenz gegen Nikotin erhöhte. Schiff zeigte ferner, dass Verreibung einer Nikotinlösung mit Leberbrei die Giftigkeit herabsetze, während Nierenbrei unwirksam sei. Ausserdem sollte nach dem Durchtritte von Nikotin durch die Leber ein anderes Vergiftungsbild entstehen. Roger (14) konnte Schiff's Angaben in allen wesentlichen Punkten bestätigen.

Auch unsere Versuche zeigten, dass die Leber Nikotin zurückhalte. Wir haben eine Nikotinlösung einmal in die v. femoralis, dann in eine Magenvene und endlich in eine Arterie einfliessen lassen und die Menge festgestellt, welche notwendig war, um den Tod des Tieres herbeizuführen. Dabei haben wir alle Versuche so eingerichtet, dass in der Zeiteinheit stets dieselbe Menge Nikotin eingebracht wurde. Da die Gesammtmenge des einverleibten Giftes sowie die Verdünnung nach dem Körpergewichte des Versuchstieres so berechnet waren, das jedes Tier pro Kilogr. und Minute dieselbe Giftmenge bekommen musste, so stellt die Zeit, welche notwendig war, um das Tier zu töten, das tertium comparationis dar. Je länger der Versuche dauerte, umso eklatanter war die entgiftende Funktion des von der Giftlösung durchströmten Organes. Dabei ergab sich, dass die Nikotinlösung am raschesten bei Einbringung in die v. femoralis tötete,

während die Injektion in die art. femor. länger, die in die Magenvene am längsten ertragen wurde.

Zu den Versuchen der I. Serie diente ein älteres Präparat (MERCK); von diesem haben wir 0,25 mgr. pro Kilogr. und Minute einverleibt. Die Versuche der II. Serie sind mit einem frischen Präparat ausgeführt (MERCK), vor welchem wir nur 0,17 mgr. pro Kilogr. und Minute einfliessen liessen. Wir benützten stets eine 1 % Stammlösung, welche wir je nach dem Gewichte des Tieres weiter verdünnten. Von dieser letzteren Lösung wurden in jedem Versuche 3 c.c. in 1/2 Minute einverleibt.

In den Versuchen 11 und 13 wurde irrtümlich die alte Lösung mit der Dosierung für die neue verwendet. Auch hier zeigte sich jedoch das oben erwähnte Verhalten.

Schon nach den ersten Einläufen trat die typische Wirkung auf die Atmung auf, welche beschleunigt, bei intensiverer Giftwirkung auch vertieft wurde. Dann folgte gewöhnlich ein längeres Intervall ohne besondere Symptome; später, wenn schon grössere Giftmengen eingeflossen waren, trat Erbrechen auf, dann wurde die Atmung angestrengter und langsamer, es traten aktive Exspirationen auf; darauf folgte ein Stadium der verflachten, durch Stillstände unterbrochenen Atmung, es zeigten sich Tremor und faszikuläre Zuckungen, dann folgten Krämpfe und nach diesen terminale Atemzüge. Die Herzaktion überdauerte stets den Stillstand der Atmung.

Dieses Vergiftungsbild haben wir, mit geringen Abweichungen bei jedem Versuch beobachtet. Wir haben nicht gefunden, dass wie SCHIFF (19) angab, beim Durchtritte durch die Leber alarmierende Symptome (Krämpfe, fibrill. Zuckungen etc.) ausblieben und dafür andere Symptome (Vertiefung der Atmung, aktive Exspirationen, Herabsetzung der Berührungsempfindlichkeit, Erbrechen etc.) auftraten. Diese letzteren Symptome finden sich vielmehr auch bei Durchströmung anderer Kapillargebiete.

Wir geben im folgenden eine tabellarische Uebersicht über unsere Versuche.

No	GEWICHT in gr.	APPLIKATIONS-WEISE	LÖSUNG in %	GESAMMT-MENGE in gr.	ZEIT bis zum Tode in Min.	PRO KGR. U. MIN. in milligr.	
5	9700	v. femoralis	0,04	0,07	32	0,25	Serie I.
7	6500	art. iliaca	0,026	0,067	41 1/2	0,246	
8	5700	art. femor.	0,023	0,059	43	0,25	
6	9100	Magenvene	0,037	0,1137	50 1/2	0,247	
11	4300	v. femor.		0,037	50	0,17	altes Nikotin
13	7700	art. femor.		0,1	80	0,17	
15	3500	v. femor.		0,0228	38	0,17	Serie II (neues Nikotin)
12	6700	art. femor.		0,06	48	0,17	
14	5100	Milzvene		0,056	64	0,17	

Kurare.

Die Tatsache, dass Kurare vom Magen aus in so auffallend grossen Mengen vertragen wird, hat zu verschiedenen Erklärungsversuchen Veranlassung gegeben. CL. BERNARD (2) nahm an, das Kurare werde vom Darm aus langsam resorbiert und von den Nieren rasch ausgeschieden, sodass nie eine zur Vergiftung ausreichende Giftmenge im Blute vorhanden sei. Nach Ligatur der Ureteren oder Exstirp. der Nieren wirke Kurare auch per os. LAUTENBACH (11) fand zu einer Zeit, als man gerade anfing der entgiftenden Funktion der Leber seine Aufmerksamkeit zuzuwenden, dass der Leber keine Einwirkung auf das Kurare zugeschrieben werden könne. Zwei Jahre später behauptete LUSSANA (12) auf Grund vergleichsweiser Injektionen gerade das Gegenteil; er konnte von einem Präparat, von welchem 1/2 milligramm pro Kilogramm Hund bei Injektion in die jugularis tötlich war, von einer Mesenterialvene aus unbeschadet die doppelte Menge injizieren. ROGER (14) wiederholte und bestätigte diese Versuche. GAGLIO (5) schloss aus Versuchen welche ganz im Sinne CL. BERNARD's ausgefallen waren, doch auf eine Schutzkraft der Leber gegenüber dem Kurare. Er ligierte bei Hunden die Nierengefässe und den ductus choledochus und brachte ihnen dann ein in Fliesspapier gewickeltes Stückchen Kurare zwischen die Muskeln. Dieses wurde beim Eintritt der ersten Erscheinungen entfernt und nun sollte die Leber das kreisende Kurare entgiften. Die Tiere gingen aber ausnahmslos zugrunde, und GAGLIO schloss daraus, dass die relative Unschädlichkeit des Kurare vom Magen aus wirklich, wie CL. BERNARD annahm, auf der verlangsamten Resorption (welche GAGLIO nachzuahmen trachtete) beruhe, aber der Damm, den das Kurare so langsam überschreite, sei durch die Leber

gegeben. Das Wesen dieser Schutzwirkung sollte in einer Lähmung der Pfortadergefässe bestehen.

GAGLIO wiederholte diese Versuche an Hunden, deren Harn- und Gallenausscheidung nicht behindert war, und fand, dass bei ihnen keine Kurarewirkung auftrat. Die Kurarestückchen lösten sich sehr langsam in den Gewebssäften, die Lösung musste dann erst noch das Filtrierpapier passieren, welches so wie die Leber wirken sollte. Man sieht, dass die Versuche GAGLIO's nichts gegen die ursprüngliche Annahme CL. BERNARD's beweisen, welcher in der Darmwand das Hindernis für die rasche Wirkung sah.

ALBANESE (1) behauptete dann auf Grund von Versuchen an entleberten Fröschen, dass die Unwirksamkeit des Kurare vom Magen her ausschliesslich auf Zerstörung durch die Leber beruhe, Verreibung von Kurare mit Ochsenleber setzte die Giftigkeit auch bedeutend herab.

Dagegen sprachen SAUER's (18) Versuche gegen irgendwelche Schutzwirkung der Leber, die Vergiftungserscheinungen waren bei Injektionen in die v. facialis und in einen Ast der v. mesenterica in Bezug auf Intensität und Schnelligkeit des Auftretens ganz gleich.

ZUNTZ (23) berichtete endlich über Versuche von JESS, welcher gefunden hatte, dass der in der ersten 24 Stunden nach Verabreichung von 250 mgr. Kurare per os abgesonderte Harn des Kaninchens viel weniger wirksam ist als der 4 Stunden nach subkutaner Injektion von nur 30 mgr. sezernirte Harn. ZUNTZ erinnert an die Beobachtung von BOEHM, dass Kurare beim Eindampfen in saurer Lösung sich rasch zersetze und fügt hinzu, dass längeres Digerieren mit Magensaft ebenfalls fortschreitende Abschwächung von Kurarelösungen bewirke.

Wir sehen demnach, dass die Frage, warum das Kurare vom Magen aus relativ unschädlich sei, noch keine einwandfreie Beantwortung erfahren hat, dass aber die ursprüngliche Ansicht von CL. BERNARD auch heute noch nicht widerlegt worden ist, denn die Versuche der Autoren, welche eine Entgiftung des Kurare durch die Leber behaupteten, sind keineswegs einwandfrei.

Zur Beantwortung der vorliegenden Frage sind wieder Hunde mit ECK'scher Fistel sehr geeignet und wir haben daher einigen unserer Tiere Kurare per os verabreicht. Kam der Leber irgend eine Schutzkraft gegenüber dem Kurare zu, so mussten bei Hunden mit ECK'scher Fistel viel kleinere Dosen wirksam sein als bei normalen Tieren. Wir haben beim Strychnin gesehen, wie klar das Resultat ist, wenn es sich um ein Gift handelt, welches von der Leber retiniert wird. *Ebenso klar zeigen nun*



unsere Versuche mit dem Kurare, dass der Leber nicht die mindeste Schutzkraft gegenüber diesem Gifte zugeschrieben werden kann. Hunde mit ECK'scher Fistel vertragen dieselben Dosen wie normale Hunde anstandslos.

Wir haben das gewöhnliche Kurare von MERCK benützt und dasselbe in 3 %-Lösung per os verabreicht. Kontrollversuche hatten uns gezeigt, dass normale Hunde bei einer Dosis von 0,2 gr. pro kilogr. mit deutlicher Schwäche in den Hinterextremitäten reagierten, eine Menge von 0,3 gr. pro kgr. führte in einem Falle schon zu bedrohlichen Erscheinnngen. Bei Hunden mit ECK'scher Fistel haben wir bei dieser grösseren Dosis ebenfalls deutliche Lähmungserscheinungen gesehen, doch blieb die Atmung, welche beim Kontrolltier stark geschädigt war, unverändert, die Tiere waren nur nicht imstande, sich auf den Beinen zu halten. In allen andern Fällen haben unsere Hunde mit ECK'scher Fistel die Dosis von 0,3 gr. pro kilogr. ohne wesentliche Störung vertragen, während eine so geringe Empfindlichkeit bei nicht operierten Tieren nur einmal festgestellt werden konnte.

Hungerende Tiere sind, wie schon CL. BERNARD fand, deutlich leichter per os zu vergiften Als Beispiel diene unser Hund XXIX, derselbe zeigte nach 24 h. Hungern deutliche, wenn auch nicht bedrohliche Lähmungserscheinungen, während er dieselbe Dosis ohne Schaden vertrug, wenn er tags vorher gefressen hatte.

Wir haben dann unseren operierten Hunden zu anderen Zwecken subkutan Kantharidin injiziert, um die Nieren zu schädigen und dann die Versuche mit denselben Kuraremengen wiederholt. Obwohl die Nieren deutliche Veränderungen vorwiegend degenerativer Art am Epithel der Harnkanälchen zeigten, erwiesen sich doch auch dann dieselben Kuraremengen als unschädlich. Es ist damit natürlich nichts gegen die Annahme CL. BERNARD's bewiesen, die Nierenveränderungen, welche ausser in den ersten 24 h. auch sonst das Wohlbefinden der Tiere nicht wesentlich störten, genügten eben nicht, um zu ausgiebiger Retention des Kurare zu führen. Das Ergebnis unserer Versuche ist am besten mit der Ansicht CL. BERNARD's zu erklären, aber auch die Annahme von ZUNTZ hat vieles für sich. Für die Bedeutung des Magensaftes bei der Kurarevergiftung per os spricht auch der Umstand, dass dieses Gift keineswegs von allen Teilen des Verdauungsrohres aus unschädlich ist. Vögel sind vom Kropf, Säugetiere vom Oesophagus und vom Rektum aus leicht zu vergiften. Der Umstand, dass diese Organe ihr Blut nicht zur Leber führen, kann wie wir gesehen haben, diese Tatsache nicht erklären. Die höhere Empfindlichkeit hungernder Tiere (CL. BERNARD) kann durch raschere Resorption aber auch durch die Abwesenheit des sauren Magensaftes erklärt werden.

In folgender Tabelle stellen wir unsere Versuche bezüglich des Kurare zusammen :

Normale Hunde			Hunde mit ECK'scher Fistel		
	DOSIS pro kilogr. in gr.	ERSCHEINUNGEN	N°	DOSIS pro kilogr. in gr.	ERSCHEINUNGEN
Bulldog.	0,1 nach 24 h. Hunger	—	XXIII	0,2	erbricht nach $2\frac{1}{2}$ h., keine Lähm.
			XXVI	0,2	—
»	0,2 nach 24 h. Hunger	deutliche Schwäche der Hinterextrem. nach $2\frac{1}{4}$ h.		0,3	Lähmung d. Extremit. nach $1\frac{1}{2}$ h.
				0,2 nach Kantharidin	
Fox-terrier	0,3	gleich darauf etwas erbrochen. Nach $2\frac{1}{2}$ h. bedrohliche Erscheinungen, da die Atmung stark beeinträchtigt war, wurde Physostigmin subkutan und intravenös gegeben, worauf sich d. Tier erholte.	XXVIII	0,3	nach 1 h. leichter ermüdbar, sonst nichts.
				0,3 nach Kantharidin	keine deutlichen Erscheinungen.
			XXIX	0,3	—
				0,3 nach Kantharidin	—
Spitz	0,3 nach 24 h. Hunger			0,3 nach 24 h. Hunger	deutliche Wirkung nach $2\frac{3}{4}$ h., d. Tier kann sich nicht auf den Beinen erhalten. Atmung bleibt unverändert.

Wir können die Resultate unserer Untersuchungen kurz in folgende Sätze zusammenfassen :

1) Hunde mit Eck'scher Fistel sind weit empfindlicher gegen Strychnindarreichung per os als normale Hunde.

2) Die Wirkung des Strychnins wird deutlich abgeschwächt, wenn das strychninhaltige Blut zunächst ein Kapillargebiet (Hinterextremität) passieren muss.

3) Hunde mit Eck'scher Fistel verhalten sich bei Atropin- und Kurarevergiftung per os so wie normale Hunde.

4) Vergleichsweise Injektionen von Nikotinlösung in die v. femoralis, art. femor. und einen Pfortaderast lehren, dass die Giftwirkung beim Durchtritt durch das Kapillargebiet der Leber oder der Hinterextremität abgeschwächt wird.

5) Es muss daher der Leber eine Schutzkraft gegenüber Strychnin und Nikotin zugeschrieben werden, gegenüber Atropin und Kurare kommt ihr eine solche nicht zu.

Die Versuche zeigen ferner, dass es nicht richtig ist, wenn man die Leber als das Entgiftungsorgan des Körpers bezeichnet, da ja eine deutliche

Giftabschwächung auch bei der Durchströmung eines anderen Kapillargebietes eintritt. Die Art und Weise, wie die Entgiftung zustande kommt, muss natürlich nicht in allen Organen dieselbe sein, wenn auch die weitere Verdünnung mit gesundem Blute, Fixation an Gewebszellen, Diffusion etc. überall eine Rolle spielen werden. Jedesfalls sprechen auch unsere Versuche dagegen, dass die entgiftende Funktion eine der Leber spezifisch zukommende Fähigkeit sei.

Literatur.

1. ALBANESE : *L'influence du foie sur l'action de curare absorbé par la muqueuse gastro-intestinale.* Arch. ital. de biologie, t. 34, p. 213, 1900.
2. CL. BERNARD : *La science expérimentale.*
3. CHOUPPE et PINET : Comptes rendus de la Soc. de biologie, 1887, p. 397, 574, 610, 704.
4. CZYLHARZ u. DONATH : *Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Entgiftung.* Zeitschr. f. Heilkunde, 1901, Heft 2.
5. GAGLIO : *Ueber die Wirkung des Curare auf die Leber etc.* MOLESCHOTT's Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 13, 1888.
6. HEGER : *Sur le pouvoir fixateur de certains organes pour les alcaloïdes etc.* Compt.-rend. des séances de l'académie des sciences. Paris, 1880.
7. IPSEN : *Untersuchungen über des Verhalten des Strychnins im Organismus.* Vierteljahrschr. f. ger. Medizin, III. Folge, 4. Band, 1892.
8. JACQUES : Thèse d'aggrégation. Bruxelles, 1880.
9. JUSSEWITSCH : *Ueber die Absorption von Alkaloïden in verschiedenen Organen des lebenden Tierkörpers.* Würzburger Verhandlungen, Neue Folge, Bd. 20, 1887.
10. KOTLIAR : *Contribution à l'étude du rôle du foie comme organe défensif contre les substances toxiques.* Arch. des sciences biol., St-Pétersbourg, 1893, t. II, p. 587.
11. LAUTENBACH : *On a new function of the liver.* Philad. medical times, VII, 1877.
12. LUSSANA : *Sull'azione depuratorio del fegato.* Giom. internazion. delle scienze mediche, 1879.
13. RENÉ : *Etude expérimentale sur l'action physiologique de la nicotine.* Thèse de Nancy, 1877.
14. ROGER : *Note sur le rôle du foie dans les intoxications.* Comptes-rendus de la soc. de biol., 1886, p. 63, 407.
15. ROGER : *Action du foie sur les poisons.* Paris, 1887.

16. ROTHBERGER : *Ueber die entgiftende Funktion der Leber.* Wiener klin. Wochenschr., 1905, N° 31.

17. ROTHBERGER und WINTERBERG : *Ueber Vergiftungserserscheinungen bei Hunden mit* ECK'*scher Fistel.* Zeitschr. für exper. Pathol. und Therapie Bd. I, 1905.

18. SAUER : *Ueber den Kurarediabetes etc* Archiv f. d. ges. Physiol., Bd. 49, 1891.

19. SCHIFF : *Sur une nouvelle fonction du foie et l'effet de la ligature de la veine porte.* Arch. des sciences phys. et natur. Généve, 1877.

20. SCHUPFER : *L'azione protettiva del fegato contro gli alcaloïdi.* Bullet. della reale acad. medica di Roma. Anno XIX, 1894, fasc. V.

21. SCHUPFER : Arch. ital de biol., Bd. 26, 1896.

22. VAMOSSY : *Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons.* Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérapie, vol. 13, 1904.

23. ZUNTZ : *Ueber die Unwirksamkeit des Kurare vom Magen her.* Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 49, 1891.

Effets de l'inhalation de chloroforme sur les substances sucrées du sang

PAR

R. LÉPINE ET BOULUD.

L'action que l'inhalation du chloroforme exerce sur la glycémie a été étudiée par SEEGEN, et, plus complètement, par GARNIER et LAMBERT. On trouvera l'analyse des travaux de ces auteurs dans une *Revue critique* publiée par l'un de nous(1). Mais ces travaux, malgré leur mérite incontestable, sont loin d'avoir épuisé le sujet; car les effets du chloroforme sur la glycolyse n'y sont pas indiqués, et il n'y est pas tenu compte de l'acide glycuronique du sang, dont la connaissance est d'ailleurs plus récente (2), et qui apporte de si grandes difficultés à la détermination des matières sucrées contenues dans ce liquide (3).

Afin de nous placer, à cet égard, dans les meilleures conditions

(1) R. LÉPINE : Archives de méd. expérim., 1903, p. 129. Je dirai à ce sujet que j'ai modifié quelques unes des idées exprimées dans cette publication; il y est dit, par exemple, que la glycosurie phloridzique paraît reconnaître pour cause essentielle une perméabilité spéciale du rein pour le sucre. Cette conception ne répond pas à mes idées actuelles. L'augmentation considérable du sucre dans la veine rénale, par rapport à l'artère, et l'augmentation du sucre *virtuel* dans la veine rénale (LÉPINE et BOULUD : C.-R. de l'Acad. des Sciences, 1904, 19 sept.) paraissent prouver que l'épithelium du rein *libère* le sucre d'une combinaison dans laquelle il est retenu. En conséquence, je n'admets plus la réalité d'une glycosurie produite *exclusivement* par une perméabilité spéciale du rein pour le sucre, et je crois que toute glycosurie est causée par une hyperglycémie, au moins locale. R. L.

(2) On sait que le mérite en revient à P. MAYER qui, le premier, a démontré l'existence constante, ou à peu près constante de conjugaisons glycuroniques, déviant à gauche, dans le sang du bœuf.

(3) Voir : R. LÉPINE et BOULUD, C.-R. de l'Académie des Sciences, 1901, 15 juillet et 4 novembre; 1902, 17 février et 21 juillet; 1903, 12 janvier, 4 mai et 2 novembre 1904, 7 mars et 24 octobre.



possible, nous avons préparé tous nos extraits de sang au moyen de la méthode de BIERRY et PORTIER, c'est-à-dire en faisant tomber le sang dans une solution de nitrate acide de mercure, etc. (1). Une partie de l'extrait, parfaitement limpide, nous sert pour déterminer la déviation saccharimétrique et le pouvoir réducteur; une autre, additionnée de la moitié de son volume d'une solution d'acide tartrique à 20 %, est chauffée en tube scellé, à 120°, pendant un temps variant entre vingt minutes et 3/4 d'heure. On dose par réduction le sucre de cet extrait et on a ainsi un chiffre plus fort que le précédent, dans le cas où l'extrait renfermait certaines conjugaisons glycuroniques (2).

Expérience I.

Chien de 13 kilogr.

	Déviation polarimétrique	Pouvoir réducteur par 1000 gr.	après chauffage.
Sang de la carotide recueilli dans le nitrate acide de mercure	0°	0,58 gr.	1,00 gr.

L'absence de pouvoir rotatoir montre que ce sang renferme beaucoup d'acide glycuronique facilement reducteur. Il renferme de plus 0,42 gr. acide glycuronique réducteur devenu après le chauffage de l'extrait en présence de l'acide tartrique.

Si une portion *du même sang*, avant d'être versée dans le nitrate acide de mercure, est défibrinée, laissée une heure au bain-marie, à 39°, (à l'abri de toute infection microbienne), on a les valeurs suivantes :

Même sang, après 1 h. à 39°	0°	0,34 gr.	0,64 gr.

Ainsi, pendant une heure, la glycolyse spontanée a fait perdre à ce sang 0,24 gr. de glucose et d'acide glycuronique facilement réducteur, et 0,36 gr. d'acide glycuronique devenu réducteur après chauffage de l'extrait, en présence de l'acide tartrique.

On fait alors respirer à l'animal du chloroforme, ce qui a pour résultat d'amener, après quelques minutes, une syncope. On l'ouvre aussitôt; on introduit immédiatement une canule dans l'aorte, et on masse le cœur :

Sang recueilli dans le nitrate acide de mercure	+ 0°9	2,33 gr.	3,40 gr.

Ainsi, hyperglycémie considérable, qui s'est produite en peu de minutes. Le sang renferme beaucoup d'acide glycuronique facilement réducteur; car la déviation saccharimétrique est assez faible; et, cependant, la réduction (avant le chauffage) donne 2,33 gr. Le pouvoir dextrogyre du

(1) BIERRY et PORTIER : C.-R. de la Société de Biologie, 1902, p. 1276.

(2) Voir pour plus de détails notre mémoire sur l'acide glycuronique, qui paraît cette année dans le Journal de Physiologie.



glucose est donc, en partie, compensé par le pouvoir sinistrogyre de l'acide glycuronique facilement réducteur.

L'acide glycuronique devenu réducteur après le chauffage de l'extrait en présence de l'acide tartrique est maintenant très abondant (3,40 gr.—2,33 gr. = 1,07 gr.).

Une portion du même sang, défibrinée, a été laissée 1 h. à 39°. Traitée ensuite de la même manière que précédemment, elle a donné les valeurs suivantes :

+ 1°	3,18 gr.	3,51 gr.

Ainsi, non seulement il ne s'est pas produit dans ce sang de glycolyse, comme avant l'inhalation de chloroforme, mais on a des valeurs plus grandes, témoignant d'une formation de sucre nouveau. Nous savons par nos travaux antérieures que cette formation s'est faite au dépens du sucre virtuel du sang(1). Dans le cas présent la plus grande partie du sucre nouveau est à l'état d'acide glycuronique ; car la déviation saccharimétrique à droite n'a augmenté que d'un dixième de degré. On remarquera qu'une bonne partie de cette acide (3,51 gr.—3,18 gr. = 0,33 gr) n'est réductrice qu'après le chauffage de l'extrait.

Expérience II.

Chien vieux. — On met une canule dans la carotide et dans la jugulaire du côté opposé et on prend *simultanément* les deux sangs.

	Déviation polarimétrique	Réduction par 1000 grammes	après chauffage
Sang *carotidien*	0°	0,64 gr.	0,94 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 39°	0°	0,52 gr.	0,72 gr.
Sang de la *jugulaire*	0°	0,72 gr.	0,84 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 30°	0°	0,46 gr.	0,68 gr.

Les sangs artériel et jugulaire (sortant des vaisseaux) renferment tous deux beaucoup d'acide glycuronique. La différence entre la teneur en sucre de ces deux sangs (0,94 gr.—0,84 gr.) nous donne la mesure de la glycolyse qui s'est faite dans les capillaires ; elle est normale. La glycolyse des deux sangs défibrinés, laissée 1 h. à 39°, est également normale. C'est ce que nous exprimons en disant que le *pouvoir* glycolytique de ces deux sangs ne s'écarte pas de ce qu'on observe d'habitude chez un chien sain.

On fait alors respirer à l'animal du chloroforme, et on recueille de nouveau, *simultanément,* les deux sangs :

(1) Lépine et Boulud : C.-R. de l'Acad. des Sciences, 1903, 21 sept. et 2 nov.



Sang carotidien	+ 0°2	1,16 gr.	1,28 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 39°. . .	+ 0°2	1,26 gr.	1,43 gr.
Sang jugulaire	+ 0°4	1,25 gr.	1,28 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 39°. . .	0°	0,88 gr.	1,14 gr.

Ainsi, hyperglycémie; disparition de la glycolyse dans les capillaires : (1,28 gr. = 1,28 gr.). Comme chez le chien précédent le pouvoir glycolytique du sang artériel paraît *nul;* en tous cas il s'est fait du sucre pendant 1 h. à 39° (1,43 > que 1,28 gr.).

Au contraire, dans le sang de la jugulaire, après 1 h. 39°, il semble y avoir beaucoup moins de sucre (1,14 < 1,28). Deux hypothèses peuvent être soulevés : ou bien le chauffage n'ayant pas été suffisant, la déconjugation ne s'est pas faite; ou bien le sang de la jugulaire possédait réellement un pouvoir glycolytique, (qui aurait été récupéré pendant le passage du sang à travers les capillaires). A l'appui de cette opinion on peut invoquer le pouvoir réducteur peu élevé (0,88 gr.) de l'extrait de sang *avant* le chauffage, et le chiffre du polarimètre (0), qui accuse une destruction de glucose dextrogyre.

Expérience III.

Même chien, quelques jours plus tard. — On prend *simultanément* le sang de la carotide et celui du ventricule droit (au moyen d'une sonde introduite par la jugulaire droite).

Sang du ventricule droit	0°	0,80 gr.	0,80 gr.
Après 1 h. à 39°	0°	0,46 gr.	0,48 gr.
Sang de la carotide	0°	0,74 gr.	0,74 gr.
Après 1 h. à 39°	0°	0,50 gr.	0,50 gr.

Ainsi, chez ce chien, tout l'acide glycuronique est facilement réducteur; car les valeurs ne sont pas augmentées par le chauffage de l'extrait. On remarquera que le sang de la carotide a moins de sucre que celui du ventricule droit (0,74 gr. < 0,80 gr.). Il n'en est pas toujours ainsi (1). Le pouvoir glycolytique des deux sangs est normal.

On fait inhaler du chloroforme :

Sang du ventricule droit	0°	1,08 gr.	1,12 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	0,82 gr.	0,88 gr.
Sang de la carotide	0°	1,40 gr.	1,40 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	1,30 gr.	1,40 gr.

Ainsi, forte hyperglycémie, surtout dans le sang de la carotide, ce qui

(1) LÉPINE et BOULUD : C.-R. de l'Acad. des Sciences, 1903, 21 sept.

prouve que du sucre a été produit dans les capillaires du poumon (aux dépens du sucre virtuel du sang). Le sang artériel a perdu tout pouvoir glycolytique, tandis que le sang du ventricule droit l'a conservé (1,12 gr. — 0,88 gr. = 0,24 gr.). Ce fait vient à l'appui de l'interprétation que nous avons donnée de l'expérience II : On voit que, dans les capillaires, le sang peut récupérer son pouvoir glycolytique.

Il ne faut pas croire que l'hyperglycémie soit toujours très marquée après l'inhalation de chloroforme : Elle dépend en grande partie des *réserves* glycogéniques de l'animal (glycogène et sucre virtuel). En tous cas, la *disparition* du pouvoir glycolytique ne se produit qu'après un temps d'inhalation suffisamment prolongé. C'est ce que prouve l'expérience suivante :

Expérience IV.

Chien neuf.

Sang carotidien	0°	0,48 gr.	0,64 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	0,32 gr.	0,56 gr.

Ainsi, pouvoir glycolytique faible.

On chloroformise l'animal pendant 2 minutes.

Sang carotidien	0°	0,42 gr.	0,72 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	0,50 gr.	0,64 gr.

Ainsi, hyperglycémie très légère. Mais, tandis qu'avant le chloroforme le sang ne renfermait que 0,64 — 0 48 = 0,16 gr. d'acide glycuronique réducteur après chauffage, il en renferme 0,72 — 0,42 = 0,30 gr. après le chloroforme. Quant au pouvoir glycolytique, il n'est pas sensiblement modifié.

On chloroformise le chien pendant 5 minutes.

Sang carotidien	0°	0,70 gr.	0,76 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39°	0°	0,62 gr.	0,74 gr.

Cette fois, disparition presque complète du pouvoir glycolytique; mais l'hyperglycémie reste légère : ce chien avait peu mangé les jours précédents.

Conclusions.

1° L'inhalation de chloroforme pendant quelques minutes produit une hyperglycémie, bien étudiée par Garnier et Lambert, et qui varie suivant l'état des réserves glycogéniques (glycogène et sucre virtuel).

2° Si le chloroformisation est suffisante, on observe la *disparition*

complète du pouvoir glycolytique dans le sang *artériel*, mais pas dans le sang des veines et du ventricule droit. Il paraît certain que le pouvoir glycolytique est récupéré par le sang pendant son passage à travers les capillaires.

3° Même très courte, elle peut entraîner des modifications profondes dans les rapports du glucose et des conjugaisons glycuroniques du sang.

Ueber die Beeinflussung eines einfachen Lebensvorganges durch einen Arzneistoff.

(mit 1 Figur)

von

PROF. D^r MED. H. DRESER.

(Elberfeld.)

Die komplette pharmakologische Untersuchung eines Arzneistoffes oder eines Giftes sollte sich nicht auf die Feststellung der beiden Grenzen, der Dosis efficax für die eben erkennbare Wirkung und der Dosis letalis, welche eben gerade tötlich ist, beschränken, sondern sie sollte auch angeben, wie die zwischen diesen Grenzen liegenden, willkürlich veränderlichen Dosen x die dem Agens unterliegende Organfunktion y beeinflussen. Die Kompliziertheit des tierischen Objektes und meist auch der Mangel geeigneter Messungsmethoden verweisen uns auf möglichst einfache, gut messbare Vorgänge für das Studium einer Reihe von Giftdosen. Als solchen Vorgang wählte ich die CO_2-Entwickelung der Hefe unter dem Einfluss von steigenden Prozentgehalten salicylsauren Natrons. (1, 2, 3, 4 und 5 viertel %). Trägt man letztere als Einheiten auf der Abszisse auf, und die gegohrenen CO_2-Volumina als Ordinaten, wobei die Ordinateneinheit gleich dem von einer Kontrollprobe ohne Salicylzusatz entwickelten CO_2-Volum ist, so erkennt man, dass die Ordinatengipfel keine grade Linie bilden, sondern eine ∾ähnlich geschwungene Kurve, die aus anfänglicher Konkavität gegen die X-Achse durch einen Wendepunkt hindurch in die Konvexität übergeht.

Wir können uns nun verschiedene Möglichkeiten für die von unendlich kleinen Giftkonzentrationsänderungen dx bewirkten unendlich kleinen Tätigkeitsänderungen dy der Hefezellen vorstellen und sie in Form von Differentialgleichungen ansetzen. Vor allem scheint sicher, dass, wenn wir die Giftkonzentration x um dx wachsen lassen, die Gährleistung y um den

Betrag dy heruntergehen wird; dx muss das entgegengesetzte Vorzeichen wie dy haben.

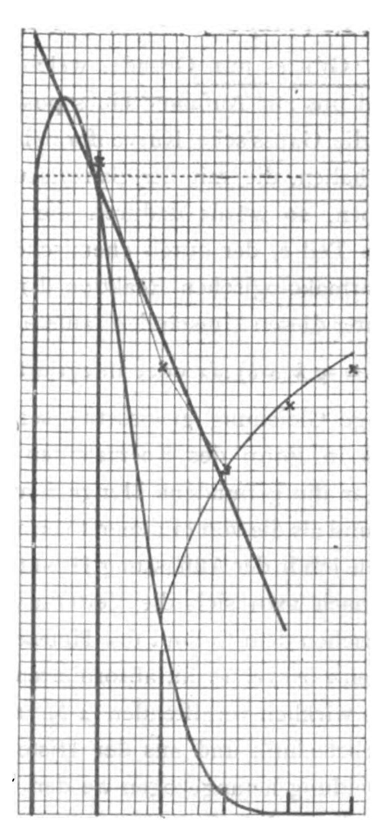
Versuchen wir es zunächst mit folgender Annahme : ein weiterer Zusatz dx wirke auf die von 1 auf den Bruchwert y eingeschränkte Gährtätigkeit mit der konstanten Intensität k ein. Dann ist $-dy = y.k.dx$ und $\int dy/y = lny = -k.x + C$; C muss null sein, weil für $x = O$ der Wert von $y = 1$ ist, daher $lny = O$ und $C = O$. Die Gleichung der Kurve ist dieselbe wie für die Absorption des Lichtes durch verschieden dicke Farbstofflösungen; für y selbst lautet sie : $y = e^{-kx}$. Das Aussehen der Kurve ist das einer um 90° nach links gedrehten logarithmischen Linie und zwar des Abschnittes, der die Logarithmen der Zahlen enthält, die kleiner als 1 sind. Die Kurve bildet einen nach der Abszisse konvexen Bogen und nähert sich der Abszisse asymptotisch, *ohne* Wendepunkt. A priori war die Analogie mit der Lichtabsorptionsformel keineswegs unwahrscheinlich. zumal, wenn man dem Antisepticum ein Absorptionsvermögen für die von den lebenden Zellen angeblich produzierten n-Strahlen zuschriebe, wie es die Farbstoffe für Licht besitzen.

Versuchen wir es mit einer neuen Ueberlegung ; sie soll in der aufzustellenden Differentialgleichung den Gedanken ausdrücken, dass jeder neue Zuwachs dx um so stärker wirkt, je grösser der bereits vorhandene, auf die Hefezellen wirkende Prozentgehalt x und die durch ihn bedingte Abschwächung ist. Den Unterschied gegen die frühere Ueberlegung soll uns folgendes Bild klar machen : Bei der früheren hatten wir die Zuwächse dx so hinzugefügt, wie man Gewichte in eine Wagschale legt ; bei der neuen bringen wir die Zuwächse als Verlängerung an den Wagebalken x an ; das wirksame Moment ist dann nicht mehr dx, sondern $x.dx$. Da es mit der Intensität k auf die zu x gehörige Gährleistung y einwirkt, so wird die letztere sich ändern um $-dy = y.k.x.dx$. In dem zugehörigen Integral $lny = \frac{-k.x^2}{2} + C$ ist aus dem gleichen Grunde wie früher $C = O$. Wie die Konstruktion einiger Zahlenbeispiele und ferner die Bildung des zweiten Differentialquotienten lehrt, der zweimal symmetrisch zur Y-Achse zu Null wird, ist diesen Kurven die ∿-förmig geschwungene Krümmung wie den Gährungskurven eigen; sie gehören offenbar in die Kurvenfamilie, deren berühmteste wohl die GAUSS'sche Wahrscheinlichkeitskurve für das Begehen von Beobachtungsfehlern ist. Von der Grösse des Faktors k hängt es ab, ob die Kurve sich näher oder weiter von ihrer Symmetrieachse, der Y-Achse, hält.

Die nähere Untersuchung zeigt jedoch, dass die Gährungskurven

komplizierter gebaut sind als die Fehlerkurve. Zum Zweck möglichst expeditiver Untersuchung der Hefegährungsresultate bildete ich aus dem Integral $lny = \frac{-k.x^2}{2}$ eine neue Funktion $u = \frac{lny}{x}$; läge dem beobachteten Naturvorgang z. B. obige Lichtabsorptionskurve zu Grunde, so lägen sämtliche u-Werte auf einer im Abstande $-k$, also unter der Abszisse gelegenen Parallelen zur Abszisse. Gehören die u-Werte einer Gauss'schen Fehlerkurve an, so liegen sie auf einer mit der Richtungskonstanten $-k$ aus dem Origo kommenden, also spitzwinklig nach unten von der Abszisse laufenden geraden Linie.

Betrachten wir nach diesen Erörterungen folgendes Diagramm eines Gährungsversuches: die gegohrenen CO_2-Mengen sind in ihrem gegenseitigen Prozentverhältnis als schwarze ausgezogene Ordinatenhöhen dargestellt, die für jedes Wertepaar x,y berechneten u-Werte, $(lgy)/x$, sind durch Kreuzchen markiert. Das Koordinatensystem für Darstellung der Funktion u ist mit seinem Origo längs der y-Axe auf den Punkt $y = 1$ parallel zu dem ersten Koordinatensystem, in welchem die Gährungsresultate dargestellt sind, nach oben verschoben. Die Abszisse für die u-Werte ist in der Figur punktiert. Die drei ersten u zeigen einen ziemlich steilen Abfall, während u_4 und u_5 wieder ansteigen. Die annähernd in gleicher Richtung gelegenen Punkte u_1, u_2, u_3 haben eine kräftig ausgezogene mittlere Verbindungslinie, die aber weit oberhalb des Origos die Y-Achse trifft. Dies Verhalten ist der Ausdruck für eine Tatsache, die ich häufig konstatierte und die auch in der Literatur wiederholt beschrieben ist, dass nämlich schwache Konzentrationen bei verschiedenen Antiseptizis *keine* Abnahme, sondern im Gegenteil eine Steigerung der Gährtätigkeit über das normale Mass hinaus bewirken. Man kann aus der Gauss'schen Kurve dadurch, dass man dem negativen Glied $\frac{-k.x^2}{2}$ noch ein positives



Glied mit x in der ersten Potenz, $+ r.x$, hinzufügt, Kurven erzeugen, die von $x = O$ aus nicht direkt abfallen, sondern zuerst zu einem Maximum ansteigen, dann abfallend durch den Wert $Y = 1$ hindurchgehend zu einem Wendepunkt gelangen, nach dessen Passierung sie in konvexen Bogen auf die Abszisse zueilen, so wie es an der ausgezogenen Kurve des Diagramms zu sehen ist.

Die Kurve ist gemäss der Daten berechnet und konstruiert, die geometrisch durch die kräftig ausgezogene mittlere Gerade für u_1, u_2, u_3 dargestellt, werden. Bilden wir nämlich die Funktion u aus $lny = \frac{-k.x^2}{2} + r.x$, so stellt sich $u = \frac{-k.x}{2} + r$ als eine Gerade dar, die die Y-Achse im Abstande r oberhalb $y = 1$ durchschneidet und die X-Achse mit der Richtungskonstanten $\frac{-k}{2}$.

Gibt es nun Gründe, welche in der Natur unseres Materials liegen und uns zur Aufname eines positiven Gliedes mit x in der ersten Potenz in die GAUSS'sche Kurvenformel nötigen? Wenn die Zellen Substanzen enthalten, die mit der Salizylsäure des Natriumsalizylats Niederschläge geben, so würde dadurch die auf die Zellen wirkende Menge x um den Teil b, der durch chemische Fällung gebunden und hierdurch der pharmakologischen Reaktion der Vergiftung entzogen wäre, verkleinert. Unter diesen Umständen lautete die anzusetzende Differentialgleichung: $dy = -y.k\,(x-b)\,.dx$ oder integriert: $lny = \frac{-k.x^2}{2} + bkx + C$; das Glied r, in obige Gleichung gewissermassen aus formalen Gründen eingestellt, ist hier in Form des Koeffizienten $b.k$ kausal abgeleitet. Man könnte sich sogar die gebundene Menge b ausrechnen als r/k. Einen noch besseren Grund als die von mir zuerst vermutete Verminderung von x durch Fällung finde ich in der Auffassung HENRI's (Zeitschrift f. physikal. Chemie, *40*, 30), wonach man sich die Verteilung eines Körpers (hier Natriumsalizylat) zwischen dem Colloid der Hefezellen und der Lösung zu zerlegen hat in einen « irreversibeln, absorbierten » Anteil (unser b) und einen reversiblen den wirklich vergiftenden $(x-b)$. « Eine grosse Menge Tatsachen aus der Färbetechnik und aus der Histologie kann zum Beweiss dieser Unterscheidung herangezogen werden. »

Besondere Schwierigkeiten bot das Wiederansteigen der Punkte u_4 und u_5 meinem Verständnis, bis ich die Aufklärung in der Mitwirkung des BUCHNER'schen Enzyms erkannte. Die CO_2-Entwickelung unter dem Einfluss des Enzyms ist relativ gering gegenüber der von gesunden

Hefezellen, die mit voller Tätigkeit arbeiten. Wird letztere durch immer stärkere Vergiftung mehr und mehr eingeschränkt, so muss sich der durch Natriumsalizylat, Toluol u. a. *nicht* beeinflussbare Enzymprozess immer mehr bemerkbar machen. Stellen wir uns vor, wir hätten durch Toluol sämtliche Hefezellen ausgeschaltet, setzten aber ausserdem noch steigende Mengen Natriumsalizylat hinzu, so würden alle Proben einen gleichen geringen Betrag CO_2 (y) entwickeln. Bei Bildung der Funktion u bekommt man mit wachsenden x ein solches Heraufrücken der u-Punkte, die auf einer gleichseitigen Hyperbel gelegen sind; denn das Produkt $u.x$ bleibt gleich dem konstanten lny. Die gekrümmte schwach ausgezogene Linie zeigt wie die Punkte u_4 und u_5 liegen müssten, wenn die Konzentration x_3 schon alle Hefezellen ausser Funktion gesetzt hätte, was aber noch nicht ganz der Fall war. — Nebenbei bemerkt hatte ich es, bevor ich auf die Störung der Vergiftungskurve durch den geringfügigen Enzymprozess kam, mit der Annahme versucht, die Kombination Hefezelle + Gift habe ein relativ grosses « Löslichkeitsprodukt » im Sinne Ostwald's ; bezeichnen wir letzteres mit k, so haben wir statt x wegen der Hyperbelquadratur lnx zu setzen ; es wäre $-dy = y.k.lnx.dx$; integriert : $lny = -k.(xlnx-x + C)$; hiervon lautet $u = -k.(lnx-1 + C/x)$. So lange $lnx < -1 + C/x$, hat u positive Werte, für $lnx > -1 + C/x$ hat u negative Werte; rechnet und konstruiert man sich genügend viele u-Punkte, so sieht man, dass diese u-Kurve eine um ihre Abszisse gedrehte, gewissermassen auf den Kopf gestellte logarithmische Linie ist ; bei dieser Konfiguration ist aber ein Zustreben bei grösseren x-Werten nach der Abszisse ganz unmöglich ; die Entfernung der u-Werte von der Abszisse erfolgt nur stetig langsamer. — Die Bildung der Funktion u aus der willkürlich veränderlichen Giftkonzentration x und der davon abhängigen Gährleistung y ermöglicht rasche Orientierung. Die Abweichungen, welche die wirklichen Beobachtungen (schwarze Ordinaten) von der Kurve zeigen, entsprechen dem Sinne nach ganz der ungewollten Mitwirkung eines kleinen Enzymprozesses, der später noch mehr im Detail zu berücksichtigen ist.

Interessant ist, dass durch diese einfache mathematische Umformung [$(x-b)$ statt x] die in der Pharmakologie bei mehreren Giften bekannte Tatsache, dass kleine Dosen entgegengesetzt (hier also erregend) wirken wie grosse, ihren geometrischen Ausdruck findet. Bekanntlich bildet diese Tatsache bei den Kontroversen der Homöopathen gegen die Schulmedizin ein Lieblingsargument.

Die Benutzung mathematischer Hilfsmittel gestattet uns den pharmakologischen Vorgang der Vergiftung der Hefezellen in seinen Beziehungen



von Ursache und Wirkung zu erkennen, dsgl. auch sehr deutlich das Nebeneinanderlaufen des kleinen, nicht beeinflussbaren Emzymvorganges neben dem ursprünglich viel grösseren eigentlichen Lebensvorgang der Zellen.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Ueber die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf den Wärmehaushalt des tierischen Körpers.

VON

ERICH HARNACK UND Dr J. LAIBLE.

Die experimentellen Untersuchungen über die Alkoholwirkungen sind, selbst wenn man die Frage auf ein bestimmtes Wirkungsgebiet einschränkt, zahllos wie der Sand am Meer. Trotzdem oder vielleicht gerade deshalb ist eine vollständige Uebereinstimmung unter den Sachverständigen selbst in betreff wichtiger und grundlegender Probleme noch nicht erzielt worden, was um so mehr in 's Gewicht fällt, als die Entscheidung der die Gegenwart mächtig bewegenden Frage nach dem Nutzen und Schaden der alkoholischen Genussmittel eine möglichst vollkommene Einsicht in das pharmakologische Verhalten des Alkohols verlangt. Namentlich was den *Nutzen* anlangt, nach dem natürlich die Fanatiker unter den Alkoholgegnern, die sich in der Hinsicht Scheuklappen angelegt haben, nie fragen, während sie eine jede experimentell ermittelte Tatsache so lange hin- und herwerfen, bis sie daraus eine unter allen Umständen schädigende Wirkung des Alkohols für den gesunden wie für den kranken Menschen deduziert haben.

Wir wollen uns hier lediglich auf die *Stoffwechselwirkungen* des Alkohols, und zwar auch nur bei Anwendung sogenannter *kleiner Dosen* an *Hunden* und *Kaninchen* beschränken, speziell die den *Wärmehaushalt* und die *Verbrennung* betreffenden Fragen ins Augen fassen. Was kann in der

Hinsicht als unzweifelhaft feststehend angesehen werden? Wir meinen, jedenfalls die folgenden Sätze :

1. *Die bezüglichen Alkoholdosen steigern die Wärmeabgabe;*

2. *sie erniedrigen die Innentemperatur des Körpers;*

3. *sie verringern die Ausscheidung von Kohlensäure durch die Lungen.*

In Bezug auf den letzten Punkt besteht zwar keine ganz vollkommene Uebereinstimmung, aber aus der grossen Mehrzahl der einschlägigen Arbeiten — man findet sie bei HELENIUS, ABDERHALDEN u. a. zusammengestellt — scheint die Tatsache doch unwiderleglich hervorzugehen.

Dagegen steht nun in einem gewissen Widerspruch die von keineswegs vereinzelten Forschern beobachte Tatsache, dass während der Wirkung derartiger Alkoholdosen die *Sauerstoffaufnahme steigt*. Man hat vorläufig keinen Grund an diesem Versuchsergebnisse zu zweifeln oder es auf methodische Fehler zurückzuführen, aber ein wenigstens scheinbarer Widerspruch mit der verminderten Kohlensäureausscheidung ist unzweifelhaft vorhanden, und zwar um so mehr, als nach ebenfalls zahlreichen Beobachtungen in der Alkoholwirkung selbst nach bereits Schlaf erzeugenden Dosen eine *Steigerung der gesammten Atmungsgrösse eintritt*. Ob diese letztere nach der BINZ'schen Schule auf eine direkte Reizung des Zentrums, oder nach SINGER auf eine indirekte, oder nach SCHMIEDEBERG-JAQUET auf eine reflektorische zurückzuführen sei, das ist eine sekundäre, wenngleich wichtige Frage, auf die wir hier nicht näher eingehen wollen.

Jedenfalls stehen die gesteigerte Atmungsgrösse und Sauerstoffaufnahme mit der verminderten Kohlensäureausscheidung in einem scheinbaren Widerspruch, der sich besonders geltend macht bei der Beurteilung der Alkoholwirkung auf die *Wärmeproduktion*. Die ersteren Tatsachen würden auf eine *Steigerung*, die letztere auf eine *Verringerung* derselben hinweisen. Ueberhaupt ist die Frage : *wie wirken denn kleine Alkoholgaben auf die gesammte Wärmeproduktion im Körper?* bei den zahlreichen bisherigen Untersuchungen etwas stiefmütterlich behandelt worden, namentlich was genaue quantitative Bestimmungen resp. Berechungen anlangt. Und doch ist die Frage eventuell auch praktisch, besonders in diätetisch-hygienischer Hinsicht, von grösster Wichtigkeit, zumal da als weiterer sicher stehender Satz angesehen werden kann :

4. *Kleine Alkoholgaben werden im Körper schnell und fast vollständig* (za. 95 %) *verbrannt* und bilden daher eine Quelle für die Wärmeproduktion im Organismus.

Dadurch wird die oben aufgeworfene Frage um so interessanter, zumal der Satz, der Alkohol sei ein « Sparmittel » für den Organismus,

schon sehr häufig verfochten worden ist. SINGER (1), der die Steigerung der Wärmeabgabe, der Atmungsgrösse und des Sauerstoffkonsums bei seinen Versuchen beobachtet hat, schliesst ohne Weiteres, was ja nahe zu liegen *scheint*, auf eine Steigerung der gesammten Wärmeproduktion. Er behauptet, selbst im Alkoholschlaf seien, « die Oxydationsvorgänge » gesteigert, wofür indess ein Beweis nicht geführt wird. Er schliesst weiter :

1. « *Die erregende Wirkung des Alkohols auf die Atmung ist nothwendige Folge der Steigerung des Sauerstoffkonsums.* »

(Mit diesem Schluss stimmt scheinbar nicht so ganz überein der Umstand, dass er selbst eine erhöhte Erregbarkeit des Atmungszentrums *für den Kohlensäurereiz* in der Alkoholwirkung nicht hat feststellen können.)

2. « *Die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs* selbst bei tief narkotisch wirkenden Dosen geschieht, um durch vermehrte Wärmeproduktion die vermehrte Wärmeaustrahlung zu kompensiren. Rein excitierende Gaben erhöhen den Sauerstoffkonsum noch etwas stärker wegen der *gesteigerten Muskelunruhe und vielleicht Magenthätigkeit.* »

SINGER hat nun durch seine Versuche die vermehrte Wärmeabgabe zwar bestätigt, die gesteigerte Wärmeproduktion aber nur als selbstverständlich angenommen.

Wir legten uns angesichts dieser Sachlage zunächst die Frage vor : könnte nicht der kausale Zusammenhang gerade ein umgekehrter sein, als ihn SINGER ad Punkt 2) annimmt? Könnte nicht das prius die gesteigerte Wärmeproduktion sein, auf die der Körper durch vermehrte Abgabe von Wärme erst antwortet, und ist nicht vielleicht die primär gesteigerte Wärmebildung nur durch die so rasche Verbrennung eines Bruchteiles des eingeführten Alkohols bedingt woraus sich dann auch die vermehrte Sauerstoffaufnahme ergeben würde?

Unsere Versuche haben uns indess, um dieses gleich vorauszuschicken, gelehrt, dass *diese ganze Annahme*, soweit es sich um die *Wärmeproduktion in der Alkoholwirkung* handelt, *ebenso unzutreffend ist,* wie der von SINGER gezogene Schluss, der Alkohol steigere die Oxydationsvorgänge.

Die Aufgabe, die wir uns stellten, bestand darin, aus den möglichst genau zu messenden Werten für die *Wärmeabgabe* und den der gleichzeitigen Temperaturerniedrigung im Körper entsprechenden Kalorienwerten die absolute Wärmeproduktion während einer bestimmten, in die Alkoholwirkung fallenden Versuchsdauer zu bestimmen und mit den Verhältnissen am normalen Tiere zu vergleichen.

(1) SINGER : Arch. internation. de Pharmacodynamie, etc., VI, 1899, S. 493.

Bekanntlich ist, wenn mit Wa die Wärmeabgabe, mit Wp die Wärmeproduktion bezeichnet wird :

$$Wp = Wa$$

für den Fall, dass während der betreffenden Zeit die absolute Körpertemperatur völlig unverändert bleibt. Nimmt die letztere dagegen unterdessen ab, so ist :

$$Wp = Wa - Xt,$$

wenn mit Xt der der absoluten Temperaturabnahme und der spezifischen Wärme des Tierleibes von bestimmtem Gewicht reziproke Kalorienwert bezeichnet wird. Sodann aber stellten wir uns die Frage, welches Alkoholquantum, absolut und relativ (Bruchteil der eingeführten Dosis) während der Beobachtungsdauer hätte verbrennen müssen, um den für die absolute Wärmeproduktion innerhalb dieser Zeit ermittelten Wert gerade zu decken.

Dass die bezügliche Frage genau in der Weise bereits von anderen Forschern in Angriff genommen worden, ist uns bisher nicht bekannt geworden. Indess, wer kann sich heutzutage rühmen, die ganze Alkohol-Literatur zu übersehen? Sollte es also doch der Fall sein, so würde durch eine erneute, völlig unabhängige Versuchsreihe das Resultat eventuell doppelt gesichert, was ja nur von Vorteil sein kann. Jedenfalls wird hier die Frage zum ersten male mit dem von dem einen von uns (H.) konstruierten Kalorimeter zu lösen versucht.

Unsere Versuchsmethode war demnach die folgende. Die Zeitdauer für die bezüglichen Messungen und Berechnungen betrug in der Mehrzahl der Fälle je eine Stunde. Während dieser Zeit wurde sowohl am normalen als auch an dem unter schwacher Alkoholwirkung stehenden Tiere die Wärmeabgabe mit Hilfe des Kalorimeters und zugleich durch sehr tiefe Messung im Rektum die während des einstündigen Verweilens im Apparat eingetretene Temperaturveränderung bestimmt, die gefundenen Werte auf Kalorien umgerechnet und hieraus die absolute Wärmeproduktion während der Stunde ermittelt. Darnach liess sich nun leicht berechnen, wieviel Alkohol, resp. welcher Bruchteil des eingeführten Alkohols während der Stunde gerade verbrannt sein müsste, um diesen Wert zu decken.

Was die Fehlerquellen unserer Versuchsmethode anlangt, so ergibt das Kalorimeter voraussichtlich absolut etwas zu niedrige Werte, da die abströmende Luft ein wenig feuchter sein wird als die zuströmende. Indess kühlt sich die erstere, ehe sie den Apparat verlässt, etwas ab, und bei Vergleichen zwischen dem normalen und « vergifteten » Tiere wird sich der Fehler *relativ* fast gleich bleiben und daher wenig in's Gewicht fallen. Bei sorgfältiger und exakter Ausführung der Versuche und tadellosen

Thermometern ergaben unsere mit verbrennendem Oel und Alkohol ausgeführten Aichungsbestimmungen sehr übereinstimmende Werte, und auch unsere für das normale Tier in Kalorien pro Kilo berechneten Quantitäten der Wärmeabgabe stimmen gut mit den Zahlen überein, die mit anders konstruierten Kalorimetern (RUBNER) gewonnen worden sind (1).

Eine zweite Fehlerquelle könnte sich daraus ergeben, dass die in einiger Tiefe des Rektums gemessene Temperatur als die in allen Teilen des Körpers herrschende angenommen wird. Ist letzteres nicht der Fall, so wird der für Xt berechnete Wert, der hier von Wa abzuziehen ist, um Wp zu finden, fehlerhaft. Dabei lässt sich natürlich nicht angeben, nach welcher Richtung hin der Fehler fallen wird : sind andere Teile des Körpers kühler als das Rektum, so wird Xt zu klein, sind sie weniger kühl, zu gross. Bei der Alkoholwirkung ist die Temperaturveränderung immer negativ, daher eben Xt hier stets von Wa abzuziehen. Bei den geringen Alkoholgaben, die wir benutzten, ist aber die absolute Temperaturabnahme doch eine recht mässige, so dass kleine Fehler im angedeuteten Sinne für das stets aus den Durchschnittswerten mehrerer Versuche gewonnene Hauptresultat wenig ins Gewicht fallen werden (2).

I. Die temperaturerniedrigende Wirkung kleiner Alkoholgaben.

Obschon wir durch die auf blosse Messung der Körpertemperatur gerichteten Versuche im Prinzipe nur Allbekanntes bestätigen konnten, so haben wir uns doch, da die Temperaturwerte für die Berechnung der absoluten Wärmeproduktion massgebend sind, der grössten Genauigkeit befleissigen müssen. Die Versuche wurden an *Kaninchen* und *Hunden* angestellt, und zwar teils an voll gesättigten, teils an solchen Tieren, die 1 bis 3 mal 24 Stunden gehungert hatten, wobei zur Erzielung genauer Vergleichswerte beim normalen und beim alkoholisierten Tiere auf völlig übereinstimmende äussere Bedingungen, vor allem was Fütterung, Aufenthaltsort, Besonnung u. s. w. betrifft, geachtet wurde. Die Karenz ist beim Hunde sehr leicht, beim Kaninchen schon etwas schwerer zu erzielen, da dieses nicht nur seine Streu verzehrt, sondern auch etwaige Holzwände seines Käfigs benagt.

(1) Vgl. HARNACK : Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 49, S. 179 f.

(2) Dass die Temperatur im Rektum nicht während des Aufenthalts im Apparate, sondern nur zu Beginn und am Ende der betr. Stunde gemessen werden kann, involviert natürlich keinen Fehler; denn für die Berechnung von Xt kommt es nur darauf an zu ermitteln, um wieviel Kalorien der Körper weniger geheizt werden musste, damit er um so viel kühler werden konnte. Das Moment der Zeit kommt dabei zunächst nicht in Betracht.



Mit Einschluss der Messungen am normalen Tiere haben wir über 120 Versuche ausgeführt und somit die Durchschnittswerte meist aus einer grösseren Zahl von Einzelbestimmungen berechnen können.

Die Tiere wurden — was für Temperaturmessungen ungemein wichtig ist — niemals gefesselt, zur Messung, Wägung und Beibringung des Alkohols nur leicht mit der Hand, resp. mit einem Tuch fixiert. Bei Einführung der Schlundsonde empfiehlt es sich, dem Tier zugleich mit einem Tuche die Augen zu verdecken. Besonders auffällig ist der Unterschied beim intelligenteren Hunde, aber auch das Kaninchen gewöhnt sich allmählich eine schlaue Beurteilung der Vorgänge durch das Auge an, so dass ihm durch die vorübergehende Blendung manches unnütze Sträuben und manche störende Exzitation erspart bleiben.

Die Temperaturbestimmungen wurden sowohl am « freien » als auch an dem in das Kalorimeter gebrachten Tiere ausgeführt, und zwar in beiden Fällen mit und ohne Alkoholzufuhr. Die Messungen geschahen stets rektal, wobei das Maximalthermometer 3 bis 8 cm. tief eingeführt, aber streng darauf geachtet wurde, dass es beim gleichen Tier, zumal bei Parallelversuchen, stets in gleicher Tiefe geschah. Ebenso wurde darauf geachtet, dass die Thermometerkugel nicht in Kotmassen tauchte, wodurch man, da sich im Kot chemische Prozesse abspielen, erheblich zu hohe Werte erhalten kann. Jedem Versuche gingen entweder die Karenztage oder bei voll ernährten Tiere ein bis zwei Ruhetage voraus.

Vom Alkohol wurden Dosen von 0,5, 1,0, 2,0, 5,0, 8,0 und 10,0 c.c. absolut. Alk. per os dargereicht, und zwar in den meisten Versuchen nicht über 5,0 Die Beibringung geschah nach entsprechender Verdünnung, so dass durchschnittlich 10 bis 40 c.c. Wasser in den Magen gebracht wurden. Zur subkutanen Applikation wählten wir Mengen von 0,5, 1,0 und 2,0 c.c. absol. Alk., 5 bis 10 prozentig in physiologischer Kochsalzlösung und auf etwas über Zimmertemperatur erwärmt.

Wir bezeichnen die verwendeten Dosen, namentlich zwischen 0,5 und 5,0 c.c. absol. Alk., noch als *kleine*, weil sie keine schwereren Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Sie entsprechen etwa einer Gabe von 0,2 bis 2,0 c.c. absol. Alk. pro Kilo Körpergewicht, für den erwachsenen Menschen etwa 15 bis 150 c.c. absol Alk., eine Menge, die zwar die Grenze der « kleinen » Gaben zum Teil schon beträchtlich überschreitet, meist jedoch keine allzu schweren Rauscherscheinungen zu veranlassen pflegt. Der tatsächlich verwendete reine Alkohol war nach genauen aräometrischen Prüfungen 94 prozentig, es sind aber die benutzten Mengen stets auf Alkohol absolutus umgerechnet worden.

Wir geben im Folgenden eine Uebersicht der gefundenen *Mittelwerte*, um die sich die Körpertemperatur jedesmal *nach Verlauf einer Stunde* geändert hat. Die absoluten Differenzen können daher nicht sehr beträchtliche sein, zumal bei sehr kleinen Alkoholgaben. Dabei ist zu beachten, dass auch bei normalen Tieren Differenzen von einigen Zehntel Graden vorkommen können infolge momentaner Erregungs- oder Ruhezustände; wir haben sie von + 0,05 bis zu — 0,25 gelegentlich beobachtet. So kleine Temperaturunterschiede sprechen also für eine Alkoholwirkung nur dann, wenn sie sich als konstante Mittelwerte ergeben. In den Tabellen bedeutet « Tier frei », dass es nach der Messung etc. an seinen früheren Aufenthaltsort versetzt wurde, dagegen « im Kasten », dass es *eine Stunde* im Kalorimeter verblieb und die Messung natürlich unmittelbar vorher und nachher geschah. Die meisten Werte sind als *Mittel* aus zahlreichen Versuchen berechnet, einzelnen liegen nur ein oder zwei Versuche zu Grunde.

Kaninchen.

(Mittelwerthe aus Versuchen an mehreren Tieren, hauptsächlich wurden zwei Tiere A und B benutzt.)

Körpergewicht im Mittel : voll { A. 2200 gr. B. 1700 gr. nüchtern { A. 1980 gr. B. 1510 gr.

DOSIS	TIER FREI		IM KASTEN	
Null	—	— 0,10°	—	— 0,13°
2 c.c Alk. Magen .	—	—	+ 0,20°	— 0,30°
1 c.c. » subkutan .	—	— 0,10°	± 0°	— 0,20°
2 c.c. » »	± 0°	— 0,30°	± 0°	— 0,28°
5 c.c. » Magen .	— 0,30°	— 0,70°	— 0,40°	— 0,90°
8 c.c. » »	— 1,00°	— 1,10°	— 1,00°	— 1,30°
10 c.c. » »	— 1,40°	—	—	—
	voll	nüchtern	voll	nüchtern

Hund (klein, mager, lebhaft).

Körpergewicht im Mittel : voll 4000 gr., nüchtern 3800 gr.

DOSIS	TIER FREI		IM KASTEN	
Null	± 0°	— 0,10°	± 0°	— 0,03°
2 c.c. Alk. Magen .	—	—	—	— 0,20°
1 c.c. » subkutan .	± 0°	— 0,10°	± 0°	— 0,27°
2 c.c. » »	+ 0,10°	— 0,50°	—	— 0,65°
5 c.c. » Magen .	— 0,65°	— 0,90°	— 0,50°	— 1,00°
8 c.c. » »	— 0,80°	—	— 0,80°	— 2,15° (1)
10 c.c. » »	— 0,94°	—	— 1,15°	—
	voll	nüchtern	voll	nüchtern

(1) Hier liegt nur *ein* Versuch vor.

Wir bemerken zu diesen Zahlen noch Folgendes :

Das Kalorimeter wirkte zuweilen ein wenig wärmestauend, gewöhnlich wurde jedoch dieses Moment durch die gezwungene Ruhelage ausgeglichen, so dass meist sogar bei dem « Tier im Kasten » die Temperaturabnahme etwas stärker hervortrat.

Die erniedrigende Wirkung des Alkohols auf die Temperatur der Tiere ist bei 1 c.c. subkutan und bis zu 2 c.c innerlich eine sehr unbedeutende, kaum über die normalen Schwankungen hinausgehend ; bei 2 c.c. subkutan und von 5 c.c innerlich ab wird sie eine deutliche und verstärkt sich im allgemeinen mit der Dosis. Selbstverständlich gelten diese Zahlen nur für Tiere von entsprechender Grösse. Die Beibringung auf subkutanem Wege ist nach dem Obigem etwas wirksamer. Bei nüchternen Tieren ist der Temperaturabfall nicht unbeträchtlich stärker als bei voll genährten, was sich wohl aus der rascheren Resorption des Alkohols vom leeren Magen aus erklärt.

Wir haben im Obigen nur Werte, die sich auf die Wirkungsdauer *einer Stunde* beziehen, in Betracht gezogen, jedoch wiederholt auch die Messungen in 1/4 stündlichen Intervallen bis zur Dauer von 2 und 3 Stunden fortgesetzt. Dabei zeigte sich, dass die Alkoholwirkung am Ende der ersten 1/4 Stunde nach Beibringung mit dem geringsten, aber deutlich erkennbaren Werte begann. Die Temperaturabnahme ist daher in Tat Alkoholwirkung, sie tritt auch nie nach Einführung indifferenter Lösungen (Kochsalz, Traubenzucker etc.) auf. Die Körpertemperatur erreicht ihren Tiefstand in Mitte bis gegen Ende der zweiten Stunde, um dann meist schon im Verlauf der dritten Stunde zur Norm zurückzukehren, ja dieselbe nicht selten um einige Dezigrade zu übersteigen. Wir lassen ein Beispiel hier folgen :

KANINCHEN, 1900 gr., nüchtern und HUND, 3970 gr., voll ; beide « frei » ; je 5 c.c Alk. absol. in der Magen :

ZEIT	KANINCHEN	HUND
3/4 Stunde vor Eingabe	39,35°	—
1/2 » » »	—	38,30°
kurz vor der Eingabe	39,40°	38,31°
1/4 Stunde nach Eingabe	—	37,90°
1/2 » » »	38,70°	37,70°
3/4 » » »	—	37,70°
1 » » »	38,50°	37,66°
1 1/2 » » »	38,40°	37,40°
2 3/4 » » »	39,80°	—

Der Alkohol wird also fast unmittelbar nach Beibringung resorbiert, und seine Wirkung macht sich deutlich im Laufe der ersten Stunde bemerkbar. Die dann erhaltenen Werte sind am wenigsten durch Fehlerquellen getrübt und *völlig ausreichend für vergleichende Betrachtung.* In der zweiten Stunde tritt eine gewisse Steigerung der temperaturerniedrigenden Wirkung ein, am Ende der dritten ist sie stets wieder erloschen, d. h. natürlich nur nach den obigen « kleinen » Dosen. Bei den Versuchstieren von der bezeichneten Grösse sind die Dosen von 2 bis 5, höchstens 8 c.c. Alk. absol. (innerlich) die geeignetsten. Kleinere Dosen bleiben wirkungslos, grössere geben zuviel störende Nebenwirkungen, sowohl plötzliche Darm- und Harnentleerungen, als auch Unruhe bis zur Unbändigkeit, oder andererseits tiefen Schlafzustand mit voller Unbeweglichkeit und anderen begleitenden Erscheinungen. Solche Dosen fallen eben nicht mehr unter den Begriff « kleiner » Alkoholmengen.

II. Die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf die Wärmeabgabe.

Wie bereits oben erwähnt, wurde die Messung der Wärmeabgabe mit dem Kalorimeter vorgenommen, das der eine von uns (H.) konstruiert und genau beschrieben hat(1). Das Prinzip bei dem Apparat beruht nicht auf der Messung der kalorischen Ausdehnung von Quecksilber, Wasser oder Luft, sondern die abgegebene Wärme wird direkt auf in 1/100° geteilten Thermometern abgelesen, und zwar am Versuchskasten selbst, worauf nach geschehener Aichung die einfache Umrechnung in Kalorienwerte erfolgen kann. Unsere Versuche geschahen sämmtlich nach der später(2) noch etwas verbesserten Methode, wonach *zwei* völlig gleich beschaffene und gleich grosse Kästen in geringer Entfernung von einander aufgestellt wurden, von denen der leer bleibende mit einem, der das Tier aufnehmende mit *zwei* metastatischen Beckmann'schen Thermometern (rechts vorn und links hinten) beschickt war. Von den Werten, die die beiden letzteren anzeigten, wurde stets das Mittel genommen und dieses um den Wert korrigiert, den das Thermometer des leeren Kastens anzeigte.

Als Versuchsraum diente ein schmales Zimmer, dessen einziges Fenster genau nach Nord gelegen war. Die Thermometer standen in gleicher Höhe, die beiden Kalorimeter etwa in 10—20 cm. Abstand; bei der sehr vollkommenen Filzisolation der Kästen schien uns die Aufstellung eines Trennungsschirmes überflüssig zu sein. Selbstverständlich blieben

(1) Vgl. Harnack, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 45, S. 277 ff.

(2) Vgl. Harnack : Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 49, S. 162 f.



alle drei Thermometer stets gleich tief in die Luftmäntel der Kästen (za. 10 cm.) eingesenkt.

Der Beobachter las, von einem 1 1/2 m. hohen Schirm gedeckt, den Stand der Thermometer in einer Distanz von 5 Metern mit Hilfe eines Stativ-Fernrohres ab. Um auch die Zimmertemperatur kontrollieren zu können, war ein in 1/10° geteiltes Thermometer in gleicher Höhe mit den übrigen frei im Raume aufgehängt.

Wir bezeichnen im Folgenden das mit dem Tier beschickte Kalorimeter als Kasten I, seine beiden Thermometer als a *und* b, *das leere Kalorimeter als Kasten II, sein Thermometer als* c *und das Zimmerthermometer mit* z.

Das Thermometer c gab wohl durch die Nähe des Kastens I meist einen etwas höheren Ausschlag als z, der aber gewöhnlich nur gering war. Jedoch selbst ein geringer Abfall — etwa durch allgemein-abkühlende Witterungseinflüsse — beeinträchtigt die Genauigkeit des Ergebnisses keineswegs. Ist der von c angezeigte Wert positiv, so wird er von dem arithmetischen Mittel aus a und b subtrahiert, im entgegengesetzten Falle dazu addiert.

Die seitlichen Ventilationslöcher in den Doppelwandungen der Kästen blieben stets geöffnet. Wir begnügten uns mit der natürlichen Ventilation, da eine manuell-künstliche, selbst in stets gleichem Zeitabschnitt vorgenommene die Genauigkeit der Resultate eher zu beeinträchtigen als zu fördern geeignet ist. Im Kasten I befand sich eine leichte, nach oben und vorn offene, bewegliche Holzeinlage, die das Tier aufnahm, um direkte Berührung mit der inneren Metallwand auszuschliessen.

Vor dem Versuche wurden jedesmal alle Thermometer bei geöffneten Kästen während 1/2 oder einer Stunde je 2—3 mal auf ihren gleichmässigen Stand geprüft, dann gleich vor und nach dem Einsetzen des Tieres in den Kasten I abgelesen. Die Tiere wurden zuvor gewogen, wiederholt ihre Temperatur gemessen und fast immer auch ihre Puls- und Atmungsfrequenz bestimmt. Ergaben sich in vereinzelten Fällen unerklärliche grössere Schwankungen, so unterblieb der Versuch. Nachdem das Tier seine *Alkoholdosis in entsprechender Verdünnung* erhalten und sogleich auf der Holzunterlage in den Kasten I. geschoben war, wurden sofort beide Kästen geschlossen und nun meist in 1/4 stündlichen Intervallen abgelesen. Die Versuchsdauer betrug je *eine Stunde*, Ausdehnung vereinzelter Versuche auf 1 1/2 bis 2 1/2 Stunden ergab selten noch brauchbare Resultate.

Um die auf den Thermometern abgelesenen Werte in Kalorien umrechnen zu können, musste das Kalorimeter *geaicht* werden, was natürlich jedesmal neu zu geschehen hat, wenn die Thermometer a und b nicht

mehr die gleichen sind oder auch nur nicht genau in dieselben Tiefen des Luftmantels eingeführt werden. Diese Verhältnisse blieben jedoch während aller unserer Versuche die gleichen. Wir wählten diesmal zum Zweck der Aichung das *Verbrennen von Alkohol* aus kleiner Lampe im Kasten I. Alle Versuchskautelen waren genau die gleichen, und es wurde ebenso eine Stunde lang vor Beginn des Versuches auf genaue Einstellung und Stillstand der metastatischen Thermometer geachtet. Eine peinlichst gesäuberte Glaslampe wurde mit einer genügenden Menge reinen 94 proz. Spiritus beschickt, dem gleichen, der bei den Tierversuchen diente (spez. Gew. bei 23°C = 0,8084). Nach Wägung der gefüllten Lampe wurde diese unmittelbar vor dem Kasten I entzündet, sofort auf Holzunterlage hineingestellt und der Kasten geschlossen. Die Ablesung an den Thermometern geschah dann wie sonst bis zum Ende einer Stunde. Für möglichst kleine Flamme muss Sorge getragen werden. Das winzige blaue Flämmchen brannte auf dem glatt mit der Brennöffnung abschneidenden Dochte stets gleichmässig fort ohne besondere Ventilationsmassnahmen. Nach Verlauf der Stunde wurde nach der letzten Ablesung die Lampe entfernt, verlöscht, die Brennöffnung wieder bedeckt, und nach dem Verkühlen die Lampe zurückgewogen. Die Gewichtsdifferenz wurde auf absol. Alkohol umgerechnet und für diesen pro 1,0 gr. der Kalorienwert = 7,00 gesetzt (1 c.c. = 5,56 Kalor.). Von 15 Versuchen mit sehr übereinstimmenden Werten seien zwei Beispiele hier mitgetheilt :

I. Gewicht der Lampe vorher	275,215 gr.
» » » nachher	274,000 gr.
also verbrannt Alkohol 94 %	1.215 gr.
» » » absolut.	1,142 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
9 1/2	21,10	0,83	— 0,03	2,61
9 3/4	Lampe wird brennend eingesetzt.			
	21,00	0,88	0,01	2,70
10 3/4	21,10	3,05	3,13	2,76
1 Stunde	+ 0,10	+ 3,07	+ 3,12	+ 0,06

3,10 — 0,06 = 3,04°C.

Es ergiebt sich :

1,14 gr. = 1.44 c.c. Alkoh. absol. = 7,99 Kalorien.

Temperatursteigerung an den Thermometern = 3,04°.

+ 1° Temperatur also = 2.63 grossen Kalorien.

1 Kalorie = + 0,38° Temperatur der metastatischen Thermometer.

+ 1° Temperatur entspricht 0,375 gr. = 0,473 c.c. verbrannten absol. Alkohols.

1 Kalorie entspricht 0,142 gr. = 0,18 c.c. absol. Alkohols.

1 gr. } absol. Alkoh. entspricht { + 2,67°
1 c.c. } { + 2,11°

1 gr. } absol. Alkoh. entspricht { + 7,00 Kalor.
1 c.c. } { + 5,56 »

II. Gewicht der Lampe vorher	271,890 gr.
» » » nachher	270,540 gr.
also verbrannt Alkohol 94 %	1,350 gr.
» » » absolut	1,264 gr.

Beobachtung im Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/2	18,00	1,00	1,33	1,18
10 3/4	Lampe wird brennend eingesetzt.			
	18,30	1,02	1,36	1,20
11 3/4	18,35	4,69	5,07	1,52
1 Stunde	+ 0,05	+ 3,67	+ 3,71	+ 0,32

3,69 — 0,32 = 3,37°C.

Es ergibt sich:

1,264 gr. Alkohol absolut = 8,848 Kalor.

Temperatursteigerung an den Thermometern = 3,37°C.

+ 1° Temperatur also = 2,626 grossen Kalor.

1 Kalorie = + 0,38° Temperatur der metastatischen Thermometer.

u. s. w. (wie oben).

Wir erhielten als Mittelwerth aus 15 Versuchen:

1° *Temperatur = 2,63 grossen Kalorien.*

1 *Kalorie = + 0,38° Temperatur.*

Diese Werte wurden also jedesmal zur Umrechnung von abgelesenen Graden in absolute Wärmemengen verwendet.

Es sei hierzu noch bemerkt, dass, wenn der eine von uns (H.) bei früheren Aichungen durch Verbrennen von Olivenöl dén Wert 3.1 Kalor. pro 1° Temperatur gefunden hat, sich die Differenz zunächst dadurch erklärt, dass damals der Kasten I nicht mit den gleichen Thermometern (a und b) beschickt war. Es ist übrigens wohl anzunehmen, dass zu einer genauen Aichung die Oelverbrennung der des Alkohols vorzuziehen ist, da letzterer flüchtig ist und leicht unvollständig verbrennt. Beim Oeffnen des Kastens machte sich der Aldehydgeruch intensiv bemerkbar. Unser diesmaliger Wert ist daher jedesfalls etwas zu klein, worauf es jedoch für unseren Zweck nicht wesentlich ankommt, da wir nicht genaue absolute Werte ermitteln wollen, sondern es stets nur mit Vergleichswerten, also mit relativen Zahlen zu tun haben.

Wir geben nun im Folgenden aus unseren zahlreichen Kalorimeterversuchen an Tieren einige Beispiele :

KANINCHEN A., Gewicht voll za. 2200 gr., nüchtern za. 2000 gr.
NORMALVERSUCH, Tier nüchtern seit 24 Stunden, 2050 gr.

Zeit	Rektaltemper.	Puls	Respiration
10 1/2	38,75	190	128
11 1/2	38,50	200	120
	— 0,25°		

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/4	20,80	0,65	0,97	2,16
10 1/2	Tier eingesetzt.			
	20,80	0,71	1,02	2,21
11	20,85	1,62	1,93	2,37
11 1/2	20,90	2,45	2,72	2,41
1 Stunde +	0,10	+ 1,74	+ 1,70	+ 0,20

1,72 — 0,20 = 1,52° = 4,00 Kalor. pro Stunde.

Dosis : 5 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, Gewicht 1940 gr.
Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 3/4	20,75	0,98	1,28	2,38
11	Tier eingesetzt.			
	20,75	1,02	1,35	2,45
12	21,40	3,15	3,43	2,84
1 Stunde +	0,65	+ 2,13	+ 2,08	+ 0,39

2,11 — 0,39 = 1,72° = 4.52 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,70°.

Dosis 8 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, Gewicht 2140 gr.
Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10	18,75	0,51	0.86	0,51
10 1/2	Tier eingesetzt.			
	18,80	0,55	0,89	0,57
11 1/2	18,90	2,52	2,93	0,73
1 Stunde +	0,10	+ 1,97	+ 2,04	+ 0,16

2,00 — 0,16 = 1,84° = 4,84 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde : — 1,3°.

Tier schon im Kasten schläfrig, nach Herausnahme dringt deutlich Spiritus-Geruch aus dem Kasten, in welchem das Tier auch reichlich Hungerkot entleert hat. Tier stark berauscht, macht ungeschickte Bewegungen. Starke Darmperistaltik. Ohren anfangs warm, kühlen sich bald ab, und es tritt überhaupt an der freien Luft rasch Erholung ein.

Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. subkutan, Tier nüchtern, Gewicht 1930 gr.
Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/2	19,10	0,74	1,08	0,71
10 3/4	Tier eingesetzt.			
	19,15	0,80	1,14	0,83
11 3/4	19,45	2,82	3,10	1,08
1 Stunde	+ 0,30	+ 2,02	+ 1,96	+ 0,25

1,99 — 0,25 = 1,74° = 4,58 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,05°. — Tier nach dem Versuch völlig munter, nur die Ohren noch warm.

KANINCHEN B., Gewicht voll 1700 gr., nüchtern za. 1500 gr.
NORMALVERSUCH, Tier nüchtern, Gewicht 1530 gr.
Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
3	21,90	0,37	0,37	1,29
3 1/4	Tier eingesetzt.			
	21,90	0,38	0.38	1,30
4 1/4	12,90	1,62	+ 1,54	1,43
1 Stunde	± 0	+ 1,24	+ 1,16	+ 0,13

1,20 — 0,13 = 1,07° = 2,81 Kalor. pro Stunde

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,30°.

Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 1490 gr.
Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5 1/4	24,30	1,62	1,40	2,56
6	Tier eingesetzt.			
	24.20	1.59	1,37	2,61
7	24,20	2,74	2,62	2,64
1 Stunde	± 0	+ 1,15	+ 1,25	+ 0,03

1,20 — 0,03 = 1,17° = 3,07 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,80° (unerklärt).

Dosis 5 c.c. Alk. abs. innerlich, Tier nicht ganz nüchtern, Gewicht 1632 gr.
Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10	21,00	— 0,07	1,36	2,51
10 1/4	Tier eingesetzt.			
	21,00	— 0,02	1,41	2,56
11 1/4	21.40	+ 1,54	2,97	2,82
1 Stunde	+ 0.40	+ 1,56	+ 1,56	+ 0,26

1,56 — 0,26 = 1,30° = 3,42 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,40°.

Dosis 8 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, Gewicht 1512 gr.
Beobachtung am Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
9 1/2	23,30	0,34	0,10	1,35
10	Tier eingesetzt.			
	23,20	0,40	0,16	1,42
11	23,50	2,17	1,85	1,75
1 Stunde	+ 0,30	+ 1,77	+ 1,69	+ 0,33

1,73 — 0,33 = 1,40° = 3,68 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,60°.

HUND, Gewicht voll za. 4000 gr., nüchtern za. 3600 gr.
NORMALVERSUCH, Tier nüchtern, 3530 gr.
Beobachtung am Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/4	19,30	1,32	1,32	1,33
10 3/4	Tier eingesetzt.			
	19,40	1,39	1,40	1,43
11 3/4	19,50	4,44	4,65	1,76
1 Stunde	+ 0,10	+ 3,05	+ 3,25	+ 0,33

3,15 — 0,33 = 2,82° = 7,42 Kalor. pro Stunde

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,2°.

Dosis 5 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 3550 gr.
Beobachtung am Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/4	19,30	0,94	1,30	0,88
10 1/2	Tier eingesetzt.			
	19,30	0,95	1,32	1,05
11 1/2	19,60	3,99	4,44	1,23
1 Stunde	+ 0,30	+ 3,04	+ 3,12	+ 0,18

3,08 — 0,18 = 2,90° = 7,63 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,9°.

Dosis 10 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier voll, 4000 gr.
Beobachtung am Kalorimeter:

ZEIT	z°	a°	b°	c°
9 1/4	17,90	0,37	0,74	0,52
9 3/4	Tier eingesetzt.			
	18,00	0,46	0,83	0,61
10 3/4	18,00	4,49	5,05	0,82
1 Stunde	± 0	+ 4,03	+ 4,22	+ 0,21

4,13 — 0,21 = 3,82° = 10,05 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 1,15°C. — Tier schläfrig,

wimmerte beständig, liess Urin; nach dem Herausnehmen starkes Taumeln, Kot und Urin entleert. Völlige Erholung binnen 3—4 Stunden.

Normalversuch, Tier nüchtern, 3400 gr. — Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5	21,50	0,48	0,40	1,04
5 1/4	Tier eingesetzt.			
	21,70	0,27	0,21	0,97
6 1/4	21,80	2,94	2,78	1,19
1 Stunde +	0,10 +	2,67 +	2,57 +	0,22

2,62 — 0,22 = 2,40° = 6,31 Kalor. pro Stunde

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,10°.

Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 3480 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
3 1/2	20,40	0,73	1,06	3,81
3 3/4	Tier eingesetzt.			
	20,40	0,76	1,07	3,83
4 3/4	20,50	3,43	3,68	3,87
1 Stunde +	0,10 +	2,67 +	2,61 +	0,04

2,64 — 0,04 = 2,60° = 6,83 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,20°.

Dosis 5 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 3450 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5 1/4	21,00	1,35	1,65	4,02
5 1/2	Tier eingesetzt.			
	21,00	1,23	1,53	3,99
6 1/2	21,00	4,12	4,42	4,14
1 Stunde ±	0 +	2,89 +	2,89 +	0,15

2,89 — 0,15 = 2,74° = 7,21 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 1,00°.

Dosis 8 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier voll, 3950 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5	24,60	1,90	1,69	2,95
5 1/2	Tier eingesetzt.			
	24,60	1,94	1,72	2,98
6 1/2	24,70	5,97	5,85	3,19
1 Stunde +	0,10 +	4,03 +	4,13 +	0,21

4,08 — 0,21 = 3,87° = 10,18 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,7°.

Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. subkutan, Tier nüchtern, 3480 gr.
Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5	20,70	1,54	1,00	3,89
5 1/2	Tier eingesetzt.			
	20,70	1,34	0,95	3,87
6 1/2	20,70	3,95	3,58	3,96
1 Stunde ±	0	+ 2,61	+ 2,63	+ 0,09

2,62 — 0,09 = 2,53° = 6,65 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,40°.

Das oben Mitgeteilte entspricht nur einer kleinen Auswahl einiger Versuchsreihen, die indess genügen dürfte. Wir geben nun im Folgenden eine Tabelle der Mittelwerte aus sämmtlichen Versuchen, woraus sich die Verhältnisse der Wärmeabgabe pro Versuchstunde für Kaninchen und Hund bei verschiedenen Alkoholgaben ersehen lassen.

Wärmeabgabe beim Kaninchen.

DOSIS ALKOH. ABS.	NÜCHTERN			VOLL		
	Thermometer°	Kalorien pro Stunde	% +	Thermometer°	Kalorien pro Stunde	% +
Null	1,52	4,00	—	1,64	4,31	—
2 c.c. Magen .	—	—	—	1,73	4,55	5,5 %
5 c.c. » .	1,72	4,52	13,3 %	2,01	5,29	22,5 %
8 c.c. » .	1,84	4,84	21,1 %	1,95	5,13	19,0 %
2 c.c. subkutan .	1,74	4,58	14,5 %	1,74	4,58	6,1 %
Null	1,07	2,81	—			
2 c.c. Magen .	1,17	3,08	9,3 %			
5 c.c. » .	1,30	3,42	21,5 %			
8 c.c. » .	1,40	3,68	30,8 %			

Wärmeabgabe beim Hunde.

DOSIS ALKOH. ABS.	NÜCHTERN			VOLL		
	Thermometer°	Kalorien pro Stunde	% +	Thermometer°	Kalorien pro Stunde	% +
Null	2,95	7,76	—	2,98	7,84	—
5 c.c. Magen .	3,43	9,02	16,2 %	3,44	9,05	15,4 %
8 c.c. » .	3,48	9,15	17,8 %	3 87	10,14	29,7 %
10 c.c. » .	—	—	—	3,82	10,05	28,2 %
Null	2,40	6,31	—			
2 c.c. Magen .	2,60	6,84	8,3 %			
5 c.c. » .	2,74	7,21	14,2 %			

Aus diesen Zusamenstellungen ergiebt sich mit vollster Sicherheit, dass *bereits kleine Alkoholdosen die Wärmeabgabe steigern,* und zwar ganz konstant und in einer gewissen Proportionalität zur Höhe der Dosis. Das Verhältnis ist etwa bei den Dosen 0 : 2 : 5 : 8 wie 100 : 108 : 117 : 124. Die Wirkung ist beim nüchternen Tier ein wenig schwächer, bei subkutaner Beibringung relativ etwas stärker.

Natürlich fehlt es nicht ganz an individuellen Schwankungen, die bei solchen Versuchen nie ausbleiben, aber das Gesammtergebnis nicht wesentlich beeinflussen, sofern die Versuche mit möglichst grosser Genauigkeit und unter Beobachtung aller Kautelen angestellt werden. Das relativ so einfach konstruierte Kalorimeter hat sich wieder vorzüglich bewährt. Am genauesten stimmen die Versuche bei mittleren Dosen (5 c.c.), bei grösseren treten leicht Fehlerquellen ein, die das Resultat zwar nicht qualitativ, aber doch quantativ zu trüben im Stande sind. Bei kleinen Dosen (2 c.c.) ist die Wirkung schwach, aber deutlich. Die bezügliche Wirkung des Alkohols beginnt sehr bald nach der Beibringung : sie zeigt sich, wenngleich zögernd, schon in der ersten 1/4 bis 1/2 Stunde, steigert sich dann und erreicht etwa am Ende der 1. bis Mitte der 2. Stunde ihren Höhepunkt, um im Laufe der folgenden Stunde wieder zu schwinden. Die Abnahme der Körpertemperatur verläuft mit ihr annähernd parallel und ist jedenfalls hauptsächlich durch sie bedingt.

Diese Steigerung der Wärmeabgabe ist unzweifelhaft eine ganz selbständige und primäre Wirkung kleiner und mittlerer Alkoholgaben. Sie kann nur, wie bei den temperaturerniedrigenden Krampfgiften, auf einer Dilatation der Hautgefässe beruhen, was sich ja auch objektiv wahrnehmen lässt. Die Ursache ist augenscheinlich eine Reizung der gefässerweiternden Hautnerven von ihren Centren aus, wobei wieder die Frage aufgeworfen werden kann, ob der Alkohol diese Zentren direkt oder reflektorisch erregt. Ersteres halten wir für wahrscheinlicher, da die Wirkung parallel der Resorption des Alkohols steigt und bei subkutaner Beibringung desselben eher stärker als schwächer ist. Käme sie lediglich durch einen Reflex vom Magen aus zu Stande, so wäre es seltsam, dass sie sich nur auf die Gefässnerven der Haut erstreckte, und ausserdem würde sie dann bei einem so rasch aus dem Magen verschwindenden Agens, wie es der Alkohol ist, wohl nur eine schnell vorübergehende sein.

Die Haut wird also durch die Wirkung kleiner und mittlerer Alkoholdosen blutreicher und objektiv wärmer, auch beim Menschen bekanntlich, z. B. nach dem Genuss eines Schnapses. Das dann sehr bald auf der Körperoberfläche eintretende Wärmegefühl, welches die gleichzeitige Herabsetzung der

Innentemperatur vollständig ignoriert, ist also nicht, wie man früher oft annahm, auf eine Empfindungslähmung, eine Kontrastempfindung zurückzuführen, sondern objektiv durchaus begründet. Diese selbständige und und primäre Wirkung des Alkohols kann im gewöhnlichen Leben von hohem Werte und von grossem Nutzen sein. Allerdings pflegt sie nicht sehr lange anzudauern und kann bei Uebertreibung des Alkoholgenusses bis zur Empfindungslähmung und Bewusstlosigkeit die Gefahr des Erfrierungstodes erhöhen *Es ist der Alkoholwirkung eigentümlich, dass ihr Nutzen für den Menschen fast auf jedem einzelnen Punkte durch Uebertreibung zur Quelle einer Gefahr wird.*

III. Die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf die Wärmeproduktion.

Zwei Fragen sind es, deren Beantwortung von wesentlichem Interesse ist, nämlich 1., wie wirkt der Alkohol auf die Wärmeproduktion im Körper? und 2., wieviel trägt die Verbrennung des Alkohols selbst zu dieser Wärmeproduktion bei?

Wie wir schon im Eingang erwähnten, nimmt SINGER ohne weiteres und ohne einen Beweis dafür zu liefern, eine Steigerung der Wärmeproduktion während der Alkoholwirkung an. Er stützt sich dabei auf die vermehrte Sauerstoffzufuhr, übersieht aber, dass fast alle Autoren, die entsprechende Versuche angestellt haben, eine Abnahme der Kohlensäureausscheidung konstatierten. SINGER meint, der Körper produziere mehr Wärme, um den durch die gesteigerte Wärmeabgabe erlittenen Verlust zu decken. Aber er deckt ihn ja gar nicht, und SINGER übersieht ferner die gleichzeitige Temperaturabnahme. Wenn bei gesteigerter Wärmeabgabe die Temperatur sinkt, so liegt doch eigentlich schon a priori kein Grund vor, auf eine gesteigerte Wärmeproduktion zu schliessen! Es wäre denn, dass die Steigerung der Wärmeabgabe viel bedeutender ist als es der Temperaturabnahme entspricht, was jedoch, wie wir sehen werden, nicht der Fall zu sein braucht.

Um darüber ins Klare zu kommen, sind genaue quantitative Berechnungen erforderlich nach der von uns eingangs bereits angegebenen Formel :

$$Wp = Wa - Xt$$

wenn mit Wp die Wärmeproduktion (in der Zeiteinheit und in Kalorien), mit Wa die Wärmeabgabe (desgl.), mit Xt aber der der absoluten Temperaturabnahme (in der gleichen Zeit), dem Körpergewicht und der spezifischen Wärme des Tierleibes reziproke Kalorienwert bezeichnet wird. Die Grösse Wa ergibt sich aus den obigen Versuchen (pro Stunde);

um Xt zu berechnen, müssen wir aus denselben Versuchen das Körpergewicht und die absolute Temperaturabnahme (in der gleichen Stunde) kennen, indem wir die spezifische Wärme des Tieres nach dem Vorgang anderer Forscher = 0,83 setzen.

Wir geben in den folgenden Tabellen aus den nämlichen Versuchen, die wir oben detaillirt mitgeteilt haben, die gefundenen Werte für die Wärmeabgabe (absolut und in Prozenten gegen die Norm jeder Versuchsreihe), sowie die berechneten Werte für die Wärmeproduktion (desgleichen) wieder.

Kaninchen.

DOSIS ALK. ABS.	Wärmeabgabe in Kalorien	%	Wärmeproduktion in Kalorien	%
Null	4,00	—	3,58	—
5 c.c. Magen	4,52	+ 13 %	3,36	— 6,2 %
8 c.c. » .	4,84	+ 21 %	2,68	— 25,2 %
2 c.c. subkutan	4,58	+ 14,5 %	4,65	+ 30 % *
Null	2,81	—	3,19	—
2 c.c. Magen .	3,07	+ 9,3 %	4,06	+ 27 % *
5 c.c. » .	3,42	+ 21,6 %	2,88	— 9,7 %
8 c.c. » .	3,68	+ 30,9 %	3,18	— 0,4 %

Hund.

DOSIS ALK. ABS.	Wärmeabgabe in Kalorien	%	Wärmeproduktion in Kalorien	%
Null	7,42	—	6,83	—
5 c.c. Magen .	7,63	+ 2,8 %	5,98	— 12,5 %
10 c.c. » .	10,05	+ 35,4 %	6,23	— 8,8 %
Null	6,31	—	6,03	—
2 c.c. Magen .	6,83	+ 8,2 %	6,27	+ 3,9 %
5 c.c. » .	7,21	+ 14,3 %	4,38	— 27,4 %
8 c.c. » .	10,18	+ 61 %	8,20	+ 36 %
2 c.c. subkutan	6,65	+ 5,4 %	5,52	— 8,5 %

Aus dieser Uebersicht ergiebt sich, dass *in der Alkoholwirkung die Wärmeproduktion fast ebenso konstant gegen die Norm erniedrigt, als die Wärmeabgabe gesteigert ist.* Von den wenigen Versuchen, in denen die erstere gesteigert ist, sind die zwei mit je 2 c.c. Alkohol von vorneherein auszuscheiden, weil hier während der Beobachtungsstunde die Körpertemperatur des Tieres aus unbekannter Ursache ein wenig anstieg. Ueberhaupt ist die Wirkung des Alkohols auf die Wärmeproduktion bei ganz kleinen

Dosen (2 c.c.) noch unsicher und unbedeutend, bei mittleren dagegen (5 c.c.) durchaus konstant und nicht unerheblich (Herabsetzung bis zu mehr als 20 %!). Dass bei grösseren Dosen (8 c.c.) die Wirkung wieder schwächer wird und in einem Falle sogar in's Gegenteil umschlägt, das erscheint begreiflich, wenn man erwägt, dass durch die Verbrennung absolut grösserer Alkoholmengen pro Stunde der Ausfall wieder gedeckt, ja mehr als gedeckt werden kann. Es muss im Auge behalten werden, dass alle die obigen Werte sich nur auf die erste Stunde der Alkoholwirkung beziehen. Dass nach dem Abklingen der Wirkung eine gewisse Steigerung der Wärmeproduktion eintritt, darf als wahrscheinlich bezeichnet werden, da doch die Körpertemperatur wieder auf die Norm erhöht werden muss.

Im Mittel aus allen unseren Versuchen hat sich eine durchaus nicht unbeträchtliche *Herabsetzung der Wärmeproduktion* ergeben, die sich bei 5 c.c. Alkohol auf 20 Prozent und darüber beziffern kann. Diese Wirkung, für grössere Alkoholdosen schon längst bekannt, ist also bereits für kleinere Gaben charakteristisch, und damit fällt die Prämisse, auf die SINGER seine Schlussfolgerung (2.) gegründet hat. Die Tatsache stimmt mit der von zahlreichen Autoren beobachteten Verringerung der Kohlensäureausscheidung vollkommen überein.

Es fragt sich nun zunächst, auf welche Weise der Alkohol diese Herabsetzung der gesammten Wärmeproduktion zu Stande bringt, eine nicht leicht zu beantwortende Frage. Wenn bei gesteigerter Wärmeabgabe zugleich die Wärmebildung im Körper absolut (nicht bloss relativ!) vermindert ist, so liegt die Annahme nahe, dass die Regulation irgend wo gestört sei. Nun könnte man glauben, die Herabsetzung der Wärmebildung sei erst Folge der Abkühlung, der Temperaturabnahme. Das ist aber nicht wohl anzunehmen. Man kann bei der quantitativen Berechnung nämlich auch den Spiess umdrehen und fragen : ist die Steigerung der Wärmeabgabe so erheblich, dass sie allein den Abfall der Temperatur deckt? Berechnet man das, so ergibt sich, dass die Frage im allgemeinen zu zu verneinen ist, dass bei der Temperaturerniedrigung vielmehr die Steigerung der Wärmeabgabe und die Herabsetzung der Wärmeproduktion zusammenwirken. Dann kann die letztere nicht erst Folge der Abkühlung sein, deren Mitursache sie ist.

Es könnte sich aber handeln entweder um eine Wirkung des Alkohols auf Nervenzentren, oder um eine Folge veränderter Blutverteilung oder endlich um eine Gewebs-, direkte Zellwirkung des Alkohols. Diese Frage ist vorläufig nicht zu entscheiden. Wenn der Alkohol auf hypothetische Thermozentren wirkt, so könnte es sich hier wohl nur um eine lähmende

Wirkung handeln. Was die Blutverteilung betrifft, so ist zu beachten, dass nicht nur die Haut, sondern auch ein Teil der inneren Körperoberfläche (Magen etc.) blutreicher wird, also das Körperinnere blutärmer, so dass den Geweben weniger und dazu noch kühleres Blut zugeführt wird. Was endlich die Protoplasmawirkung des Alkohols anlangt, so fragt sich nur, ob sie bereits in solchen Dosen sich hinlänglich geltend macht; auch an vorübergehende Veränderungen im Blute selbst könnte man denken.

Jedenfalls *spart* also in der Alkoholwirkung der Körper an seinem gewohnten Brennmaterial, aber diese Sparung geht sicherlich noch viel weiter. Es erhebt sich nämlich die zweite Frage: *welches Quantum Alkohol* (absolut und als Bruchteil der eingeführten Dosis) *muss während der Wirkungsstunde verbrennen, um die vom Körper innerhalb der Stunde produzierten Kalorien gerade zu decken?* Vollständig verbrennend liefert 1 gr. Alkohol absolut. etwa 7 grosse Kalorien, 1 c.c. etwa 5,6 Kalorien. Demnach ist die Berechnung einfach auszuführen und die obige Frage leicht zu beantworten.

Wenn ein *Kaninchen,* das 5 c.c. Alkoh. absol. bekommen hat, in der ersten Stunde der Alkoholwirkung etwa 3 Kalorien produziert, so entspricht das der vollständigen Verbrennung von etwa 5/9 c.c. Alkohol, also etwa *1/9 der Alkoholgabe.* Hat es nur 2 c.c. Alkoh. absol. erhalten, so müsste ein reichliches *Viertel der Alkoholgabe* in der Stunde verbrennen, um die gesammte Wärmeproduktion zu decken.

Produziert ein *Hund* von 4000 gr., der 5 c.c. Alkoh. absol. bekommen hat, in der ersten Stunde der Wirkung za. 6 Kalorien, so entspricht dies der Verbrennung von stark 1 c.c. Alkohol, also *1/5 der gesammten Alkoholgabe.* Hat er nur 2 c.c. Alkohol absol. erhalten, so müsste *die Hälfte der Alkoholgabe* in der Stunde verbrennen, um die gesammte Wärmeproduktion zu decken.

Nun lässt sich leider nicht feststellen, ein wie grosser Bruchtheil der Alkoholgabe in der ersten Stunde verbrennt; dass überhaupt ein Teil bereits verbrennt, unterliegt keinem Zweifel, da schon in der dritten Stunde die Wirkung gänzlich zu schwinden pflegt. Jedenfalls ist der Schluss unbestreitbar, dass *die Verbrennung kleiner und mittlerer Alkoholdosen in Körper hinreicht, um für einige Stunden die gesammte Wärmeproduktion des Tieres zu decken. Das Tier spart also während dieser Stunden sein normales Brennmaterial zum grössten Teile oder gänzlich.*

Etwas anders, aber im Ganzen doch sehr ähnlich gestalten sich die Verhältnisse, wenn man dem *nüchternen Tiere* zugleich mit dem Alkohol einen relativ leicht verbrennbaren Nährstoff, nämlich *Traubenzucker* beibringt. Auch in dieser Richtung haben wir eine beträchtliche Anzahl von

Versuchen angestellt, aus denen wir im Folgenden einige Werte für die gefundene Wärmeabgabe und die berechnete Wärmeproduktion mitteilen. An Traubenzucker benutzten wir ein Quantum, dessen Verbrennungswert = dem von 5 c.c. Alkoh. absol. (= 7 1/2 gr. Traubenzucker) und = dem von 2 c c. Alkoh. absol. (= 3 gr. Traubenzucker). Die Werte beziehen sich wieder sämmtlich auf die *erste Versuchsstunde.*

Kaninchen.

DOSIS	Temperatur-abnahme	Wärmeabgabe in Kalorien	Wärmeproduktion in Kalorien
Null	—	3,13	3,13
7,5 gr. T. Z. *allein* Magen	—	3,31	3,51
7,5 gr. T. Z. + 5 c.c. Alkoh. abs. *zugleich* Magen	— 0,7°	3,47	2,46

Hund.

DOSIS	Temperatur-abnahme	Wärmeabgabe in Kalorien	Wärmeproduktion in Kalorien
Null	—	6,31	6,03
7,5 gr. T. Z. *allein* Magen	—	7,13	6,70
7,5 gr. T. Z. + 5 c.c. Alk. abs. *zugleich* Magen	— 0,65°	8,99	7,10
7,5 gr. T. Z. *allein* Magen	—	7,10	7,10
7,5 gr. T. Z. + 1/2 Stunde *zuvor* 5 cc. Alk. abs.	— 1,00°	7,55	4,71
3 gr. T. Z. *allein* subkutan	—	7,50	6,61
3 gr. T. Z + 5 c.c. Alk. abs. *zugleich* subkutan	— 0,4°	8,15	7,03

Die Wirkung des Alkohols macht sich also trotz des Traubenzuckers geltend : die Erhöhung der Wärmeabgabe, die Erniedrigung der Körpertemperatur und in einigen Fällen sehr deutlich auch die Herabsetzung der Wärmeproduktion. Es wird für den letzteren Effekt auch namentlich darauf ankommen, wie rasch im einzelnen Falle der Traubenzucker neben dem Alkohol resorbiert und verbrannt wird. Wir behaupten natürlich nicht, dass neben dem Alkohol nicht auch normales Brennmaterial im Körper verbrannt werden kann.

Diese das « physiologische » Brennmaterial ersetzende und sparende Wirkung des Alkohols, die wohl ohne Bedenken auch auf den Menschen übertragen werden kann, ist sicherlich eine der wichtigsten und nützlichsten Wirkungen kleiner Alkoholdosen. Kein anderes Genussmittel besitzt diesen Effekt wie der Alkohol, der dadurch zugleich zum Nährstoff wird.

Von dem *Alkohol als Sparmittel* ist schon oft und viel die Rede gewesen; was aber haben die unversöhnlichen Alkoholgegner aus dieser wertvollen Eigenschaft gemacht? Sie meinen, der Alkohol sei ein überflüssiges

« Nahrungsmittel » für Gesunde, da ja Zucker und Stärke, aus denen Alkohol bereitet wird, einen weit grösseren (?) respiratorischen Nährwert besässen. Auch HELENIUS(1) teilt die Ansicht, es sei unvernünftig, in alkoholischen Getränken eine « respiratorische » Nahrung zu suchen, da wir ja in unseren allergewöhnlichsten Nahrungsmitteln Kohlehydrate genug und in einer viel wohlfeileren und ungefährlicheren Form besässen. Letzteres ist freilich unbestreitbar, aber doch ist dieser Satz ebenso naiv als unphysiologisch gedacht. Es ist sehr leicht gesagt : nimm' lieber Brot, Zucker etc. als Alkohol, aber wie, wenn man letzteren hat und erstere sich zur Zeit nicht beschaffen kann?!

Derartige Verhältnisse kommen doch im praktischen Leben oft genug vor, wir brauchen nur an den Krieg, an Wanderungen und dergleichen zu denken. Es ist doch in hohem Grade wertvoll, dass es ein Mittel gibt, wodurch sich der Mensch bei zeitweiliger Entbehrung der Nahrungsmittel eine immerhin genügende Wärmeproduktion unter Sparung der Körperbestandteile für einige Stunden beschaffen kann, zumal Wärme zugleich Kraft und Arbeit bedeutet. Es kann eben ungemein wichtig sein, dem Körper über einige Stunden, in denen er der Nahrung entbehren und zugleich noch besondere Leistungen prästieren muss, hinwegzuhelfen. Von anderen Alkoholwirkungen, die zum Teil gleichgültig, zum Teil recht nützlich sein können, sehen wir dabei ganz ab.

Aber noch ein *zweites Moment* ist zu betonen : der Alkohol besitzt die für besondere Verhältnisse unschätzbare Eigenschaft, dass er *sofort aus dem Magen* und *ohne vorhergehende zeitraubende Verdauung* resorbiert wird und nun durch die Verbrennung Wärme liefert. Das lässt sich selbst durch Zucker so schnell nicht erreichen. Ein *gewohnheitsgemässes Nahrungsmittel* soll natürlich der Alkohol nicht sein und braucht er nicht zu sein, dass er aber « die normale Entwicklung der kinetischen Energie aus den wirklichen Nahrungsmitteln verhindert » (HUEPPE), braucht man ihm nicht zum Vorwurf zu machen. Die Ansicht, der Alkohol sei ein « Brennstoff ohne Nährwert », schliesst eine contradictio in adjecto ein ; jedenfalls ist er nicht unter allen Umständen ein Brennstoff ohne Wert. Es versteht sich von selbst, dass wir bei alledem nur an die Wirkung « kleiner » Dosen denken.

Die Behauptung, der Alkohol sei unter allen Umständen ein Gift, ist unlogisch, da überhaupt keine Substanz als solche ein Gift ist, der Giftbegriff ebenso von der Quantität wie von der Qualität des Stoffes abhängig ist. Einen blossen Nährstoff kann man allerdings den Alkohol nicht

(1) HELENIUS : *Die Alkoholfrage*. Jena, 1903, S. 41.

nennen. Die Alkoholgegner glauben freilich aus jeder Einzelwirkung des Alkohols eine unter allen Umständen schädliche Wirkung deduzieren zu können, unter geflissentlicher Verkennung der wertvollen und nützlichen Eigenschaften dieser so einzigartigen Substanz. So sagt z. B. HELENIUS(1), der die Erweiterung der Hautgefässe durch den Alkohol als eine Lähmungserscheinung (?) deutet : « die vermeintlich wärmende Eigenschaft des Alkohols ist ebenfalls nur ein Selbstbetrug. » Das ist aber insofern unrichtig, als dem erhöhten Wärmegefühl wirklich eine objektive Erwärmung der Haut zu Grunde liegt, und richtig nur insofern, als die Empfindung die gleichzeitige geringe Erniedrigung der Temperatur im Inneren des Körpers völlig ignoriert. Dieser « Selbstbetrug » kann aber, wie schon oben betont, in gewissen Lebenslagen dem Menschen nicht nur angenehm, sondern auch recht nützlich sein. Der Alkohol ist eben in erster Linie *Genussmittel,* und von einem solchen erwartet man vor allem angenehme und befriedigende Wirkungen. Dass das Angenehme stets schädlich sei, wäre eine ungeheuerliche Vorstellung; dass es schaden kann, ist leider nicht zu leugnen.

Gegenüber der trotz der Alkoholverbrennung verringerten Wärmeproduktion und Kohlensäureausscheidung erscheint die *gesteigerte Sauerstoffaufnahme* in der Alkoholwirkung als ein *Paradoxon,* ebenso wie die gesteigerte Atmungsgrösse überhaupt Der Körper braucht weniger Sauerstoff und nimmt mehr auf: entweder es handelt sich um eine reine Luxusaufnahme oder der mehr aufgenommene und weniger verbrauchte Sauerstoff wird irgendwie aufgespeichert, woraus man auch eher eine nützliche als eine schädliche Wirkung kleiner Alkoholdosen ableiten könnte, zumal der Körper nach dem Aufhören der Wirkung wohl in der Tat mehr Sauerstoff braucht, schon um seine Temperatur wieder auf die Norm zu bringen. HELENIUS(2) meint, der Alkohol verbrauche zu seiner Verbrennung den verfügbaren Sauerstoff, dessen er die Zellen beraube; da er nun zugleich den roten Blutkörperchen schadet, ihre Sauerstoffaufnahme erschwerend, so entsteht Sauerstoffhunger, der zu dem Bestreben mehr Luft zu atmen führt. Diese Auffassung ist in ihrem ersten Teile eine unklare; denn wenn die gesammte Wärmeproduktion verringert ist, so wird den Zellen nicht mehr, sondern weniger Sauerstoff geraubt, als es normaler Weise der Fall ist. In ihrem zweiten Teile ist die Auffassung aber doch noch nicht

(1) HELENIUS : l. c., S. 49.

(2) HELENIUS : l. c., S. 46. — BINZ, der wirklich in der gemässigsten Weise Lobredner des Alkohols ist, wird deswegen von HELENIUS natürlich getadelt!



genügend gestützt, und es ist keineswegs ausgeschlossen, dass die Erregung des Respirationszentrums eine selbständige und primäre Wirkung des Alkohols bildet (BINZ), ebenso wie die Erregung der Zentren für die Dilatatoren der Hautgefässe.

Für die *Eigenart der Alkoholwirkung* mässigen Grades sind solche *scheinbar paradoxe* Wirkungen, das gleichzeitige Zusammentreffen erregender und lähmender Wirkungen, jedenfalls in hohem Grade charakteristisch, und gerade der *Nutzen des Alkohols als Genussmittel* ist wohl durch diese Eigentümlichkeit hauptsächlich bedingt(1). Man kann eine ganze Anzahl von solchen scheinbaren Widersprüchen in der Alkoholwirkung namhaft machen. Die Wärmeabgabe wird gesteigert, die Wärmeproduktion zugleich verringert; die Atmungsgrösse wird erhöht, die Empfindlichkeit des Atmungszentrums für den Kohlensäurereiz nicht gesteigert; die Sauerstoffaufnahme steigt, die Kohlensäureausscheidung nimmt ab; das Herz wird angeregt und selbst der Blutdruck etwas erhöht, die Gefässe erfahren eine Neigung zur Dilatation; die motorischen Funktionen werden anfangs erregt, die sensiblen geschwächt; gewisse psychische Funktionen werden belebt und zugleich Hemmungen auf seelischem Gebiete beseitigt.

Das Alles liefert natürlich einen Beweis für mancherlei « Störungen », die der Alkohol in den Körperfunktionen veranlasst, aber solche Störungen mässigen Grades brauchen durchaus nicht immer schädigend zu wirken. Es kommen im Leben auch anderweitige Störungen in dem gewohnten Gleichmass der physiologischen Tätigkeiten vor, z. B. durch ungewohnte Muskelanstrengungen, mehrstündige Märsche und dergleichen, und solche können auch je nach Umständen in dem einen Fälle sehr nützlich, in dem anderen recht schädlich sein.

Das Ergebnis der pharmakologischen Forschung über die Alkoholwirkung gibt somit durchaus keine Grundlage ab, den Alkohol als Genussmittel unter allen Umständen zu verwerfen, es lehrt vielmehr den vielfältigen Nutzen dieses Genussmittels recht erkennen und würdigen.

Zum Schlusse fassen wir die Ergebnisse unserer Experimentaluntersuchung in folgenden Sätzen zusammen :

1. *Der Alkohol erzeugt in kleinen und mittleren Dosen beim Warmblüter eine Steigerung der Wärmeabgabe nebst geringer oder mässiger Temperaturerniedrigung.*

2 *Die gleichen Dosen bringen zunächst eine Abnahme der gesammten Wärmeproduktion im Körper hervor.*

---

(1) Vgl. HARNACK : *Die Bibel und die alkohol. Getränke.* Festschrift der Fakult. zur 200jähr. Jubelfeier der Univers. Halle. Berlin, 1894.



3. *Von der gesammten Wärmeproduktion wird mindestens ein beträchtlicher Teil durch die Alkoholverbrennung gedeckt, es findet also während der Stunden der Alkoholwirkung eine nicht unbedeutende Ersparnis an normalem Brennmateriale statt.*

4. *Diese Wirkung des Alkohols kann für den Menschen unter Bedingungen, wie sie im Leben nicht selten vorkommen, von hohem Werte und Nutzen sein.*

Halle a. S., im Juni 1905.

Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus

von

A. HEFFTER.

Als Beitrag zu einem Jubelbande für C. Binz, dem wir eingehende Untersuchungen über das Verhalten der Arsenoxyde zu den Geweben des tierischen Körpers zu verdanken haben, schien mir eine Schilderung von Beobachtungen, die ein verwandtes Thema betreffen, besonders geeignet. Diese Versuche sind vor einer Reihe von Jahren im pharmakologischen Institut zu Leipzig begonnen und mit vielfachen, durch andere Arbeiten und äussere Umstände veranlassten Unterbrechungen in Bern fortgesetzt worden. Sie beschäftigen sich

I. mit der Ausscheidung des Arsens in Harn und Kot;

II. mit dessen Ablagerung in den Haaren;

III. mit der Aufspeicherung in der Leber.

Zunächst einige Worte über die angewandten Verfahren der Arsenbestimmung.

Methodik.

Die zur Bestimmung des Arsens in Harn und Organen von mir angewandten Methoden bieten nichts Neues. Ich beschreibe sie daher nur ganz kurz. Nachdem die zerkleinerten Organe etc. mit Kaliumchlorat und Salzsäure möglichst zerstört worden waren, wurde filtriert, der eventuelle Rückstand gewaschen und das chlorfreie, erwärmte Filtrat

andauernd mit Schwefelwasserstoff behandelt. Der entstandene Niederschlag wurde auf einem Filter gesammelt, gewaschen und mit erwärmter Ammoniakflüssigkeit behandelt, die filtrierte Lösung eingedampft und mit Salpetersäure oxydiert. Nach Verdampfen der überschüssigen Salpetersäure übersättigte ich den Rückstand mit Natriumkarbonat und oxydierte ihn nach dem Trocknen durch Schmelzen mit Salpeter-Sodagemisch.

Die weitere Behandlung richtete sich danach, ob viel oder wenig Arsen im Untersuchungsobjekt zu erwarten war.

1) Bei grösserem Arsengehalt wurde die, wenn nötig, filtrierte Lösung der Schmelze mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Magnesiamixtur gefällt, wobei für ein möglichst kleines Flüssigkeitsvolumen Sorge getragen wurde. Der Niederschlag wurde in der üblichen Weise getrocknet und gewogen.

2) War der zu erwartende Arsengehalt gering d. h. kleiner als etwa 3 mgr., was in den meisten Versuchen der Fall war, so wurde die Lösung der Schmelze mit Schwefelsäure eingedampft, bis Dämpfe von Schwefelsäure sich zeigten. Nach dem Erkalten löste ich die Masse in Wasser, fügte 15 c.c. konzentrierte Schwefelsäure hinzu und füllte im Masskölbchen bis 100 c.c. auf.

Zur Bestimmung der darin enthaltenen kleinen Arsenmengen, die also höchstens 3 mgr. betrugen, bediente ich mich des von POLENSKE (19)(1) angegebenen Verfahrens, das auf der Wägung des im MARSH'schen Apparate erzeugten Arsenspiegels beruht. Durch Einhaltung gewisser Bedingungen, lebhafte Wasserstoffentwicklung und langsames Eintropfenlassen der arsen- und schwefelsäurehaltigen Lösung aus einer Bürette in das Entwicklungsgefäss gelingt es die zugesetzte Arsenmenge nahezu quantitativ als metallisches Arsen niederzuschlagen. Auf die Einzelheiten des Verfahrens, speziell auf die Form und das Erhitzen der Glühröhre kann ich hier nicht eingehen und verweise auf die Arbeit POLENSKE's. Das nach dem Erkalten vorsichtig herausgeschnittene, den Arsenspiegel enthaltende Röhrchen wird gewogen, durch gelindes Erwärmen mit konzentrierter Salpetersäure vom Arsen befreit, gründlich abgespült, getrocknet und wieder gewogen. Mittels einer ausgezeichneten BUNGE'schen Wage war es möglich, die Differenz, die die Menge des metallischen Arsens ergab, auf 0,1 mgr. genau zu bestimmen und auf 0,05 mgr. zu schätzen.

Zu den angeführten Kontrollanalysen diente eine aus reiner,

(1) Literaturverzeichnis am Schluss der Abhandlung.

sublimierter arseniger Säure hergestellte Lösung, die in 100 c.c. 0,0900 As_2O_3 = 0,0680 As enthielt.

Analysen	Angewandt	Gefunden
I As	0,00068	0,0006
II »	0,00068	0,00065
III »	0,00102	0,0009
IV »	0,00204	0,00185

Die Methode erwies sich also für meine Zwecke und für die in Betracht kommenden kleinen Mengen als hinreichend genau. Ich füge hinzu, dass zur Erzielung guter Resultate ich es für unerlässlich halte, dass nur ein Arsenspiegel entsteht, weil die nachträgliche Vereinigung zweier Spiegel nach meinen Erfahrungen immer mit Verlusten verknüpft ist. Daher habe ich auch das Eintropfen der arsenhaltigen Lösung viel langsamer erfolgen lassen, als Polenske, so dass eine Bestimmung etwa 4—5 Stunden dauerte.

Ich brauche kaum zu erwähnen, dass ich mich wiederholt von der für die vorliegende Aufgabe notwendigen Arsenfreiheit der Reagentien überzeugt habe.

I. Die Ausscheidung des Arsens im Harn und Kot.

Die bisher über die Ausscheidung im Harn vorliegenden Angaben habe ich (15) an anderer Stelle bereits besprochen und beschränke mich darauf, die dort kurz mitgeteilten Resultate der eigenen Versuche etwas eingehender zu schildern.

Ein grosser Hund, (vgl. unten Versuch I) der seit 15 Monaten mit steigenden Arsendosen (As_2O_3) gefüttert worden war, erhielt zuletzt täglich 0,055 As_2O_3 in Pulverform in Fleisch gewickelt. In dem innerhalb 48 St. entleerten Harn (580 c.c.) wurden gefunden 0,008 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0042 As_2O_3. Es waren also von den eingeführten 0,11 As_2O_3 nur etwa **4 Proz.** im Harn ausgeschieden worden. Der Harn der folgenden 3 Tage (950 c.c.) enthielt sogar überhaupt keine quantitativ bestimmbaren Arsenmengen. Der während dieser 5 Tage entleerte Kot wurde ebenfalls auf Arsen untersucht. Die am 3. Tage abgesetzte Menge (35 gr. frisch) lieferte 0,0135 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,007 As_2O_3 und der Kot des 5. Tages (60 gr. frisch) lieferte 0,0586 Ammonium-magnesiumarsenat entsprechend 0,0305 As_2O_3. Zusammen waren also von den innerhalb 5 Tagen eingegebenen 0,275 As_2O_3 im Kot 0,0375 = **13,7 Proz.** ausgeschieden worden. Wie viel davon auf nicht resorbiertes As_2O_3 zu beziehen war, sollte der folgende Versuch entscheiden.

Der gleiche Hund erhielt, nachdem in 3 tägiger Pause der Arsenzufuhr durch Knochenfütterung der Kot abgegrenzt war, täglich 0,06 As_2O_3 als Natriumsalz subkutan. Der Harn des 2—5. Tages (zusammen 2430 c.c.) lieferte 0,1035 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0538 As_2O_3. Es wurde also pro Tag durchschnittlich ausgeschieden 0,0109 As_2O_3 entsprechend **18 Proz.** der eingeführten Menge. Während dieser Versuchsperiode konnte zweimal Kot erhalten werden. Die erste Portion (22 gr. frisch) lieferte 0,0095 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0049 As_2O_3. Von dem am 5. Tage abgesetzten breiigen Stuhl ging leider etwa die Hälfte verloren. Der Rest (25,7 gr.) lieferte 0,0055 Magnesium-ammoniumarsenat = 0,0028 As_2O_3. Es würde also in diesem Stuhl etwa 0,005 As_2O_3 enthalten gewesen sein, d. h. ungefähr ebensoviel wie in dem ersten Kot-Quantum, so dass in den 5 Tagen za. 0,01 As_2O_3 mit dem Kot ausgeschieden worden wäre. Aus diesem Versuch geht hervor, dass in der Tat eine sehr kleine Menge (**etwa 4 Proz.**) in den Darm hinein abgeschieden wird. Die in der ersten Versuchsperiode erhaltenen grossen Zahlen deuten darauf hin, dass von dem in Pulverform eingeführten Arsenik ein verhältnismässig grosser Teil (10 Proz.) der Resorption entgeht, wahrscheinlich durch Umwandlung in Schwefelarsen.

Bei einem anderen Hunde von 15 kgr. Gewicht (vgl. Versuch VIII) der ebenfalls längere Zeit (9 Monate) mit steigenden Arsendosen gefüttert worden war und zuletzt täglich 0,05 As_2O_3 subkutan erhielt, ergab die Bestimmung der Arsenausscheidung ähnliche Werte. Innerhalb von 3 Tagen wurden 2265 c.c. Harn entleert, die 0,0548 Ammonium-magnesiumarsenat lieferten = 0,0286 As_2O_3. Das entspricht einer täglichen Ausscheidung von 0,0095 As_2O_3 = **19 Proz.** der eingeführten Menge. Der während dieses Versuches entleerte Kot lieferte 0,0107 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0056 As_2O_3, entsprechend **3,6 Proz.** der eingeführten Menge.

Beide Versuche zeigen also, dass von der eingespritzten Arsenmenge 18—19 Proz. im Harn ausgeschieden werden und ein sehr kleiner Teil den Organismus mit den Faezes verlässt (1).

Ich habe diese Hunde benutzt, um die merkwürdige Angabe

(1) Für die Ausscheidung in den Darm durch die Darmschleimhaut scheint mir die Tatsache zu sprechen, dass nach subkutaner Arsenikeinspritzung *der Darm immer arsenhaltig* gefunden wird. Von vier positiven Versuchen führe ich zwei hier an:

Hund (4,3 kgr.) erhält subkutan 0,1 gr. As_2O_3. Nach 4 Stunden durch Verbluten getötet. 141 gr. Dünndarm geben einen Spiegel von 0,9 mgr. As.

Hund (3,6 kgr.) subkutan 0,1 gr. As_2O_3. Nach 4 Stunden verblutet und das Blut aus dem Gefässystem mit 0,7 proz. Kochsalzlösung ausgespült. 209 gr. Dünndarm lieferten einen Arsenspiegel von 0,4 mgr.

SELMI's (23), dass im Hundeharn nach Fütterung mit Arsenik flüchtige arsenhaltige Basen auftreten, nachzuprüfen. Obwohl der Harn zu verschiedenen Zeiten auf solche Basen untersucht wurde, teils durch Abdestillieren nach Zusatz von Natronlauge oder Kalkmilch, teils durch Ausschütteln mit Aether bei alkalischer Reaktion und nachfolgendem Destillieren, ist es doch niemals gelungen ein arsenhaltiges Destillat zu erhalten, so dass der Befund SELMI's nicht bestätigt werden konnte.

Wird dagegen der Harn nach Zusatz von Schwefelsäure destilliert, so enthält das Destillat geringe Spuren von Arsen, wie die Prüfung im MARSH'schen Apparat ergab. Diese Beobachtung lässt sich wohl am besten so erklären, dass kleine Mengen von flüchtigem Arsenchlorür entstanden sind.

Die Versuche über die Ausscheidung an *Menschen* sind an Patienten der Berner dermatologischen Klinik angestellt worden, wofür ich Herrn Prof. Dr JADASSOHN zu grossem Dank verpflichtet bin. Die Bestimmung geschah hier in allen Fällen durch Wägung des Arsenringes. Ich gruppiere die Ergebnisse nach den verschiedenen Applikationsformen des Arsens.

I. Darreichung per os.

PATIENT	HARNMENGE in c.c.	DOSIS PRO DIE	As_2O_3 in mgr.	BEMERKUNGEN
A	1300	0,025 als Sol. Fowl.	2,1	Arsenbehandl. seit 3 Wochen.
B	1600 (Tagesharn) (*)	0,015 » » »	2,1	seit 36 Tagen Arsen.
C	830 »	0,02 in Glutoid. Kapseln	1,6	

(*) Da es nicht möglich war, bei allen Patienten den 24-stündigen Harn zu erhalten, so ist das jedesmal erwähnt worden.

II. Subkutane Einspritzung.

PATIENT	HARNMENGE in c.c.	DOSIS PRO DIE	As_2O_3 in mgr.	BEMERKUNGEN
D	2200	0,015	3,2	Arsenbehandlung seit 15 Tagen.
A	2030 (Tagesharn)	0,02	2,0	seit 8 T subkutane Behandlung, vorher 25 T. intern behandelt.
III. Intravenöse Injektion.				
E	2200	0,015	2,9	Arsentherapie seit 18 Tagen.
F	1550 (Tagesharn)	0,015	3,3	» » 16 »
F	2200 »	—	0,8	5 T. nach dem Ende d. Behandlung.
F	1900 »	—	0,15	8 » » » » » »
IV. Injektion per Klysma				
G	1700 (Tagesharn)	0,05	0,7	seit 16 Tagen Arsenklystiere.
H	650 »	0,05	0,6	seit 1 1/2 Monat Arsenklystiere.
I	1750 »	0,013	unwägbare Spuren	seit 11 Tagen Arsenklystiere.

Die in diesen Versuchen im Harn gefundenen Mengen sind geringer, als die beim Hunde erhaltenen Zahlen, was wohl dadurch zu erklären sein dürfte, dass die Versuchstiere viel längere Zeit mit Arsen gefüttert wurden und daher vielleicht schon eine gewisse Sättigung der Gewebe mit Arsen eingetreten war.

In Prozenten beträgt die bei Menschen gefundene Ausscheidung im Tage

bei interner Verabreichung	8 — 14 Proz.	der eingeführten Dosis.
» subkutaner »	10 »	
» intravenöser »	22 »	
» Applikation per Klysma	x — 1 »	

Diese Zahlen zeigen zunächst, dass die Rektalschleimhaut das Arsen schlecht resorbiert, und ferner, dass die ausgeschiedenen Mengen nur einen kleinen Bruchteil der Einfuhr darstellen. Allerdings ist ja wiederholt, zuletzt noch von SCHERBATSCHEFF (20) gezeigt worden, dass die Ausscheidung beim Menschen nach andauerndem Gebrauch Monate lang (bis zu 70 T.) andauern kann. Aber die im Harn erscheinenden Mengen sind nach Aufhören der Zufuhr sofort recht gering, wie ich das beim Patient F. und in noch einigenanderen Fällen beobachtet habe. Die Ausscheidung im Kot spielt beim Menschen, wie aus den Angaben von WELANDER und ALMKVIST (27) hervorgeht, keine grössere Rolle, als beim Hund, sodass jedenfalls Darm und Nieren nicht als die einzigen Ausscheidungswege anzusehen sind, durch die das Arsen den Körper verlässt. Vielmehr spielen, wie namentlich neuere Beobachtungen gelehrt haben, die tierischen Hautgebilde bei der Abstossung des Giftes anscheinend eine nicht unerhebliche Rolle. Davon soll im folgenden Abschnitt die Rede sein.

II. Die Ablagerung des Arsens in den Haaren und verwandten Gebilden.

Die Frage, ob bei Leben den eingeführter Arsenik in die Haare übergehen könne, hat die gerichtliche Medizin schon vor langer Zeit beschäftigt. CASPAR-LIMAN (6) berichtet von 3 Fällen (N° 172, 177, 179), in denen das Haupthaar der Leichen arsenhaltig gefunden wurde Einmal konnte die Menge sogar quantitativ bestimmt werden : 0,0024 gr. As_2O_3 in 95,0 Haupthaar. Von besonderem Interesse ist der Befund bei einer nach 11 Jahren exhumierten Leiche. Ausschliesslich die Haare enthielten Arsen, während Weichteile, Knochen und umgehender Sand arsenfrei gefunden wurden. LIMAN kommt zu dem Schlusse, dass die Möglichkeit

des Uebergangs in die Haare nicht von der Hand gewiesen werden könne. Neuerdings haben sich die positiven Angaben gemehrt. BROUARDEL und POUCHET (4) erhielten aus 100 gr. Haaren einer Arsenleiche einen Arsenring von 1 mgr. Gewicht. E. SCHIFF 21) zeigte, dass sowohl bei lang anhaltender Darreichung sehr kleiner Dosen, wie bei akuter Vergiftung Arsen bei Hunden in geringen Mengen in die Harne übergeht, und ABEL (1) und SCHOLTZ (22) haben es mit der sogenannten biologischen Methode in Haaren von Personen, die mit Arsen behandelt waren, aufgefunden. Bei der im Jahre 1900 in England vorgekommenen Massenvergiftung durch arsenhaltiges Bier ist das Gift von DIXON MANN (18) sowie von DEARDEN und KNECHT (8) wiederholt in den Haaren von Biertrinkern nachgewiesen worden und zwar in ganz erheblicher Menge. Die beiden letzten Autoren fanden in 1 gr. Haar 0,1—0,3 mgr. Arsen!

Zunächst berichte ich über quantitative Bestimmungen in Haaren von *Hunden,* die lange mit Arsen gefüttert waren.

Versuch I.

Hund (20,5 kgr.) seit 5. VI. 1896 mit steigenden Arsendosen gefüttert (As_2O_3 im Futter) bis 0,055 pro die, vom 22. X. 1897 ab subkutan mit Arsen behandelt, wird am 8. XII. 1897 (tägl. Dosis 0,06 As_2O_3) am rechten Hinterbein geschoren, wo niemals injiziert worden war. 7,8 gr. Haare mit Wasser und Alkohol ausgekocht und zerstört lieferten einen Ring von 0,9 mgr. As = 0,12 Promille.

Versuch II.

Hund (15 kgr.) teils per os, teils subkutan (vgl. Protokoll von Versuch VIII) mit Arsen behandelt. Von Orten, wo keine Injektionen gemacht worden waren, wurden nach dem Tode 51 gr. Haare abgeschoren, die wie oben behandelt 1,9 mgr. As lieferten = 0,37 Promille.

Es ergiebt sich, dass die in den Haaren aufgespeicherte und mit ihnen zur Abstossung gelangende Arsenmenge nicht erheblich ist, dass sie aber eine Rolle spielen kann, wenn diese Speicherung sich über lange Zeiträume erstreckt. Die folgenden Versuche sollten darüber Aufschluss geben, wie lange Arsen in den Haaren nachweisbar ist, nachdem die Zufuhr aufgehört hat.

Versuch III.

Hund von 4,55 kgr. erhält per os täglich 1 mgr. As_2O_3 während 79 Tagen bis zum 3. I. 1902. Am 20. III. 1902 wird er getötet, also 76 Tage nach dem Aufhören der Arsenzufuhr. 22 gr. Haare, wie oben behandelt, liefern einen Arsenring von 0,1 mgr. Gewicht. Die Leber erwies sich als *frei von Arsen.*



Versuch IV.

Kaninchen (2160 gr.) erhielt vom 15—23. III. 1901 im ganzen 0,0236 As als Natriumarsenit per os. Am 14. August 1901 getötet. Leber (91,2 gr.) lieferte einen Arsenring von 1,0 mgr. die Femurknochen einen unwägbaren Ring (etwa 0,03 mgr. As, durch Vergleich bestimmt). Die Haare 12,0 gr. lieferten einen Ring von 0,1 mgr. Gewicht.

Versuch V.

Kaninchen (2300 gr.) erhielt vom 15.—29. III. 1901 im ganzen 0,044 As als Natriumarsenit per os

9,2 gr. Haare abgeschnitten am 15. Juli enthielten 0,2 mgr. As.

5,0 » » » » 15. Okt. » 0,1 » »

Das Tier wurde am 10. April 1902 getötet. Leber (65 gr.), die Femurknochen (14,5 gr.) erwiesen sich *frei von Arsen*, 5,5 gr. Haare enthielten 0,3 mgr. As.

Versuch VI.

Kaninchen (2800 gr.) erhält am 4. Sept. 1901 0,008 As als Natriumarsenit in die V. marginal. Am 15. X. 1901 geschoren. 27,5 gr. Haare gaben einen Ring von etwa 0,05 mgr. As Am 19. IV. 1902 getötet. Leber (67 gr.) und Femurknochen gaben *keine Arsenreaktion*. 6 gr. Haare lieferten einen Ring von 0,2 mgr. As.

Es ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass sich die Anwesenheit des Arsens in den Haaren sowohl nach länger dauernder Darreichung wie auch nach einer einmaligen nicht tötlichen Dosis (Versuch VI) nachweisen lässt und dass die Haare ausserordentlich lange nach dem Aufhören der Zufuhr arsenhaltig bleiben : In Versuch III konnte nach 76 Tagen, in Versuch IV nach 4 Monaten 21 Tagen, in Versuch V nach 1 Jahr 12 Tagen und in Versuch VI nach 7 Monaten 13 Tagen Arsen in wägbarer Menge isoliert werden.

Besonders interessant erscheinen die Ergebnisse der beiden Versuche V und VI, bei denen Leber und Knochen sich frei von Arsen zeigten, während die Haare noch einen deutlich bestimmbaren Gehalt aufwiesen. Diese Versuche decken sich in ihrem Ergebnis ganz mit dem von CASPAR berichteten oben erwähnten Fall und zeigen, dass noch sehr lange nach erfolgter Arseneinfuhr, wenn Organe, die nach E. LUDWIG (17) das Gift am längsten zurückhalten wie Leber und Knochen(1), schon arsenfrei geworden sind.

(1) Nach E. LUDWIG findet sich Arsen sowohl nach akuter wie chronischer Vergiftung noch relativ spät in geringer, aber deutlich nachweisbarer Menge in den *Knochen*, was auch von anderen bestätigt worden ist. Man hat hierauf die Hypothese aufgebaut, dass Kalziumarseniat das Kalziumphosphat in den Knochen substituieren könne [BROUARDEL (41)]. Da Angaben über die in den Knochen vorkommenden Mengen nicht vorliegen, habe ich bei einem 25 kgr. schweren Hunde, der über 1 1/2 Jahr Arsen



Auch bei *Menschen* sind die Haare noch recht lange Zeit nach dem Aufhören der Zufuhr arsenhaltig, wie folgende Beobachtungen zeigen.

1) L. M. Lehrerin, machte am 14. VIII. 1901 einen Selbstmordversuch und nahm 2 Messerspitzen « Rattengift ». das aus etwa gleichen Teilen Zucker und Arsenik bestand. Nach gastroenteritischen Symptomen, die etwa 8 Tage dauerten, zeigte sich eine schwere motorische und sensible Lähmung der unteren Extremitäten und der Hände, wegen deren sie vom 9. IX. 1901 bis 21. VII. 1902 in der Berner medizinischen Klinik behandelt wurde.

Am 12. XI. 1901, also 59 Tage nach der Vergiftung enthielt der Harn (1700 c.c.) eine geringe Spur Arsen. 5,3 gr. Haarspitzen (etwa 15 cm. lang) gaben einen Spiegel, dessen Gewicht za. 0,05 mgr. betrug. Am 12. VII. 1902, 11 Monate nach Einnahme des Giftes. konnte aus 4 gr. Haarspitzen ebenfalls ein starker Spiegel isoliert werden.

2) Pat. Oe. (Ichthyosis), der sich seit mehreren Jahren in der hiesigen dermatologischen Klinik aufhält, hatte seit *2 Jahren* kein Arsen bekommen. Mit der Tondeuse werden 12,3 gr. Haar abgeschnitten, das bei der Untersuchung nach vorherigem mehrmaligem Auskochen mit Wasser und Alkohol einen deutlichen, aber unwägbaren *Arsenring* lieferte.

Diese Versuche haben also die an den Tierexperimenten gewonnenen Resultate von dem langen Verweilen des Arsens in den Haaren durchaus bestätigt.

Haare von Tieren, die kein Arsen bekommen hatten, erwiesen sich bei der Untersuchung als vollkommen arsenfrei. In dieser Hinsicht sind die Haare der Tiere von den Versuchen III, V und VI vor dem Beginn der Arsenzufuhr mit negativem Erfolg untersucht worden. In Bezug auf die Angaben GAUTIER's (10) wonach das « normale Arsen » ausschliesslich durch Haare, Haut etc. ausgeschieden werden soll, sind dann noch eine grössere Anzahl von Schafwollproben von verschiedenster Herkunft (Australien, Südafrika, Südamerika, Schleswig-Holstein) untersucht und arsenfrei gefunden worden. Nur eine einzige Schafwolle, die aus dem Kanton Bern stammte, enthielt Spuren; 7 gr. gaben einen unwägbaren, aber deutlichen Arsenring.

---

in steigenden Gaben erhalten hatte und zuletzt schwere chronische Vergiftungserscheinungen darbot, die getrockneten Knochen untersucht und folgende Zahlen erhalten (Gewicht der Arsenringe) :

Wirbelsäule	218 gr.	0,4 mgr. As.
Beckenknochen	89 gr.	0,4 » »
Extremitäten und Schulterblätter	430 gr.	0,7 » »
Rippen und Clavicula . . .	96 gr.	unwägbarer Ring.

Ich glaube nicht, dass diese nach so langer Arsenzufuhr — es wurden zuletzt monatelang 0,05 und 0,06 As_2O_3 gegeben — erhaltenen niedrigen Werte als ein Beweis für die Substitutionstheorie angesehen werden können.



Auch andere epidermoidale Gebilde (Psoriasisschuppen, Nagelsubstanz etc.) haben sich bei den Untersuchungen von SCHOLTZ und MANN arsenhaltig gezeigt. Letzterer hat z. B. in der bei Arsenhyperkeratose gebildeten Hornsubstanz Arsen gefunden und zwar 0,8 mgr. in 10 gr.

Das Arsen ist in der Haarsubstanz ausserordentlich fest gebunden und ich kann die Angabe von SCHIFF völlig bestätigen, dass durch Auskochen mit Wasser den Haaren keine Spur Arsen entzogen wird. Auch der zum Auskochen verwendete Alkohol enthielt niemals Arsen, währen die bei dieser Behandlung von den Haaren sich abblätternden kleinen Schüppchen immer eine deutliche Arsenreaktion gaben.

Die allem Anschein nach erhebliche Affinität des Arsens zu den Keratinsubstanzen legte die Frage nahe, ob letztere aus Arsenlösungen direkt Arsen aufnehmen könnten. Es wurden verschiedene arsenfreie Schaffwollproben in Mengen von je 5 gr. mit wässrigen Lösungen von As_2O_3 (1 : 1000), Natriumarsenit (1 As_2O_3 : 1000 und Dinatriumarsenat (2 : 1000) einen Tag lang digeriert. Die abfiltrierte Wolle wurde so lange mit destilliertem Wasser gewaschen, bis 1 Liter des Waschwassers auf 10 c.c. konzentriert weder mit Schwefelwasserstoff noch bei der GUTZEIT'schen Probe eine Arsenreaktion gab. Die so behandelte Schafwolle gab nach vorheriger Zerstörung etc. im MARSH'schen Apparat in keinem Falle eine Reaktion. Daraus ist zu schliessen, dass Keratin nicht im Stande ist, aus wässrigen Arsenlösungen Arsen in fester Bindung aufzunehmen, und dass die Speicherung des Arsens in den epidermoidalen Gebilden eine vitale Funktion darstellt. Durch diese Lokalisation wird uns nicht nur die therapeutische Wirkung der Arsenpräparate bei Hautkrankheiten verständlicher, sondern vor allem auch die bei chronischen Intoxikationen oft beobachteten Hautaffektionen (Erytheme und Hyperkeratosis) und Ernährungsstörungen der Haare und Nägel. Man darf vielleicht auch an die Möglichkeit denken, dass die Arsenneuritiden auf einer Ablagerung des Giftes im Neurokeratin der peripheren Nerven beruhen.

Die Ergebnisse der mitgeteilten Untersuchungen lassen sich folgendermassen zusammenfassen :

Die von SCHIFF *und anderen festgestellte Ablagerung des Arsens in den Haaren ist eine in allen Versuchen beobachtete Erscheinung. Man findet die Haare noch arsenhaltig, wenn nach der Einnahme des Giftes Monate und Jahre verstrichen sind und die Leber und die Knochen bereits arsenfrei gefunden wurden* (Versuch III, V und VI). *Der Organismus entledigt sich eines Teils des Giftes durch Ablagerung in die zur Abstossung gelangenden epidermoidalen Gebilde.*

III. Ueber die Speicherung des Arsens in der Leber und seine Bindung.

Es ist eine jetzt allgemein anerkannte Tatsache, dass die Leber dasjenige Organ ist, das wesentliche Mengen des in den Organismus eingeführten Arsens sowohl bei akuter, wie bei chronischer Vergiftung aufzuspeichern vermag. Mehrfach hat man die Ansicht geäussert, dass bei chronischer Arsenzufuhr der Arsengehalt der Leber besonder hoch sei. Wenn man indessen die bisher vorliegenden Arsenbestimmungen darauf hin ansieht, so ergeben sie keine Stütze für diese Behauptung. In nachfolgender Tabelle sind die mir bekannten Zahlen für den Arsengehalt der Leber einheitlich auf 1000 Teile des Organgewichts berechnet mit Angabe des Untersuchers zusammengestellt worden.

A) **Arsengehalt menschlicher Lebern.**

AUTOR	Zur Untersuchung verwendet	As in 1000 gr. Leber	BEMERKUNGEN
E. LUDWIG (17)	232 gr.	0,007	Selbstmord mit Kaisergrün u. Phosphor
»	1480 »	0,0338	Selbstmord mit Arsenik.
»	624 »	0,033	» » »
BERGERON, etc. (3)	?	0,014	Vergiftung mit Schweinfurter Grün.
JOHNSON und CHITTENDEN (16)	590 »	0,0615	Nach 1 1/2 Jahren exhumierte Leiche.
CHITTENDEN und SMITH (7)	1259 »	0,0457	Akute Vergiftung mit Arsenik.
»	2984 »	0,0032	Akute Vergiftung mit Schweinfurter Grün. Tod nach 24—48 St.
GUARESCHI (11)	?	0,0105	Akute Arsenvergiftung.
v. ZEYNEK (28)	1000 »	0,0595	» »

B) **Arsengehalt von Tierlebern.**

AUTOR	Zur Untersuchung verwendet	As in 1000 gr. Leber	BEMERKUNGEN
HAMBERG (12)	?	0,0103	Hund, *chronisch* vergiftet.
E. LUDWIG	270 gr.	0,084	Hund akut per os mit 2 gr. As_2O_3 vergiftet
»	370 »	0,053	» » » » » » » » »
JOHNSON und CHITTENDEN	?	0,076	Hund erhielt per os in 8 T. 6,5 gr. As_2O_3. 24 St. nach der letzten Gabe getötet.
SELMI (24)	2760 »	0,014	Kuh erhielt 44 T. lang per os täglich 0,4—0,5 gr. As_2O_3. Dann getötet. Methode nicht exakt.

Wenn man aus diesen Versuchen den von SELMI an der Kuh angestellten ausschaltet, bei dem die Arsenbestimmungsmethode nach eigener Angabe des Autors nicht einwandsfrei war, so bleiben als chronische Vergiftungen der Versuch HAMBERG's, über den mir nähere Angaben fehlen und allenfalls derjenige von JOHNSON und CHITTENDEN, der sich aber nur über 8 Tage erstreckt und mehr als subakute Vergiftung aufzufassen ist. Beide differieren im Arsengehalt der Leber beträchtlich. Während

HAMBERG nur 0,01 Promille Arsen fand, enthielt die Leber im anderen Falle 0,076 Promille, also noch etwas weniger als LUDWIG bei dem einen akut vergifteten Hunde gefunden hat. Jedenfalls sprechen diese Zahlen nicht dafür, dass bei der chronischen Vergiftung eine stärkere Arsenanhäufung in der Leber stattfindet, als bei der akuten. Da mir daran gelegen war, für die später zu besprechenden Untersuchungen möglichst arsenreiche Lebern zu erhalten, ist zunächst geprüft worden, ob es möglich sei, durch sehr lange Arsenzufuhr den Gehalt der Leber zu steigern. Diese Versuche haben folgende Ergebnisse gehabt.

Versuch VII.

Junger Hund von 3,5 kgr. Gewicht erhielt vom 21. X. 1894 bis 31. I. 1896. Liquor Kal. arsenicosi von 1 mgr. As_2O_3 täglich bis 25 mgr. tägl. steigend. Am 1., 9. und 24. Jan. 1896 ausserdem noch je 0,1 As_2O_3 subkutan. Das Gewicht betrug zuletzt 26,5 kgr. Getötet am 31. I. 1896. Lebergewicht 1005 gr. 536 gr. auf Arsen untersucht lieferten 0,0180 Ammonium-Magnesiumarsenat = 0,0071 As. Auf 1000 gr. Leber berechnet 0,0134 As.

Versuch VIII.

Hund von za. 15 kgr. Gewicht erhielt vom 15. XI. 1898 bis 28. VI. 1899 täglich Liquor Kal. arsenicosi von 1 mgr. bis zuletzt 60 mgr. As_2O_3. Nur vom 10—15 Juni erhielt er täglich 50 mgr. As_2O_3 subkutan. Getötet am 28. VI. Leber 469 gr. Davon 241 gr. untersucht lieferten 0,0154 Ammonium-Magnesiumarsenat = 0,0057 As. 1000 T. Leber würden somit enthalten 0,0237 As.

Beide Hunde hatten zuletzt Konjunktivitis und Haarausfall.

Versuch IX.

Hund 9,8 kgr. schwer erhielt per os 1,5 As_2O_3. Tod nach 6 Stunden. Leber, 257 gr., lieferte 0,0300 Magnesium-Ammoniumarsenat = 0,0149 Arsen, woraus sich für 1000 gr. Leber berechnet 0,0579 As.

Vers. VII.	Chronische	Vergiftung	in	1000	T.	Leber	0,0134	As.
» VIII.	»	»	»	»	»	»	0,0237	»
» IX.	Akute	»	»	»	»	»	0,0579	»

Es zeigt sich also, dass *bei der akuten Vergiftung wesentlich mehr Arsen in der Leber vorhanden war.* Der von mir gefundene Arsengehalt stimmt ziemlich mit den von LUDWIG, CHITTENDEN und v. ZEYNEK in Menschen- und Tierlebern beobachteten Werten überein, während meine bei der chronischen Vergiftung erhaltenen Zahlen sich der von HAMBERG beim chronisch vergifteten Hund ermittelten Arsenmenge nähern.

Die vielfach namentlich in den letzten Jahren behandelte Frage über



die Bindungsart der Arsens in den Organen ist bisher durch zwei Hypothesen zu erklären versucht worden. Beide sind, kurz gesagt, Substitutionshypothesen, d. h. sie nehmen einen Ersatz des in den Gewebsbestandteilen vorhandenen Phosphors durch Arsen an. Wir können sie kurz als Lezithin- und Nukleinhypothese bezeichnen. Einer dritten Substitutionshypothese habe ich oben beiläufig bereits bei der Besprechung des Arsengehaltes der Knochen gedacht.

a) Die Lezithinhypothese.

Bekanntlich haben Caillol de Poncy und Livon (5) die Ansicht ausgesprochen, dass das Arsen in Glyzerinarsensäure übergeht und die Glyzerinphosphorsäure des Lezithins im Gehirn verdrängt, so dass ein Arsenlezithin entsteht. Obwohl die Praemissen, auf die diese Annahme sich gründet, durch Versuche, namentlich von E. Ludwig, als falsch erwiesen wurden, ist diese Hypothese später von Vitali (26) wieder aufgegriffen und anscheinend durch einen experimentellen Beweis gestützt worden. Vitali gab einem Hunde während 25 Tagen insgesammt 0,505 As_2O_3 und erhielt aus dem zusammenverarbeiteten Gehirn, Blut und Leber durch ein umständliches Extraktionsverfahren mit Aether eine geringe Menge einer Substanz, in der sich Arsen nachweisen liess.

Die Möglichkeit einer Bindung des Arsens als Arsenlezithin in der Leber ist an und für sich nicht unwahrscheinlich, denn der Lezithingehalt dieses Organs ist, wie ich (13) früher nachgewiesen habe, nicht unerheblich und beträgt za. 2 Proz,, so dass sämmtliches Arsen in dieser Verbindung aufgespeichert sein könnte. Andererseits ist aber die Existenz einer Glyzerinarsensäure vorläufig noch zu beweisen, denn wie aus den Versuchen von Auger (2), die ich völlig bestätigen kann, hervorgeht, reagieren allerdings Glyzerin und Arsensäure beim Erhitzen unter Abspaltung von Wasser und Bildung von Estersäuren aufeinander und man erhält eine gelbliche fettähnliche Masse, die in Azeton und Alkohol löslich und unlöslich in Aether und Chloroform ist. Indessen zerfallen diese Estersäuren beim Zusammenbringen mit Wasser sofort in Glyzerin und Arsensäure, sind also ebenso wenig beständig, wie die bereits bekannten Glyzerinester der arsenigen Säure.

Zum Aufsuchen des arsenhaltigen Lezithins habe ich die möglichst fein zerkleinerte Leber mit absolutem Alkohol kalt behandelt, abfiltriert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Das alkoholische Filtrat wurde bei 50° eingedampft, der Rückstand mit der Leber vereinigt und beides unter der Luftpumpe über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz

getrocknet. Die fein zerriebene Substanz wurde im Soxhlet-Apparat mit *absolutem* Aether erschöpft und der Rückstand des aetherischen Auszugs in der oben beschriebenen Weise im Marsh'schen Apparat auf Arsen untersucht.

Die Anwendung absoluten Aethers und vollständige Trockenheit der zu extrahierenden Masse ist unbedingt erforderlich, wenn man sich nicht Irrtümern aussetzen will. Ehe ich diese Vorsichtsmassregel anwendete, erhielt ich aus dem Extrakt der Leber von akut mit Arsen vergifteten Tieren in den Regel einen starken Arsenspiegel, aus dem von chronisch vergifteten einen ganz minimalen Spiegel. Dann zeigte sich bei einem Versuch mit 100 gr. normaler Leber, der eine kleine Menge (0,02 gr.) Natriumarsenit zugefügt wurde, dass gewöhnlicher, wasserhaltiger Aether Spuren von arsenigsaurem Salz auflöst. Das aetherische Extrakt gab einen starken Arsenspiegel. Als diese Fehlerquelle erkannt war und die Anwesenheit von Wasser auf das Sorgfältigste ausgeschlossen wurde, habe ich in 4 Versuchen (2 chronische, 2 akute Vergiftungen bei Hunden und Katzen) *niemals einen Arsengehalt des Aetherextraktes* konstatieren können.

Schliesslich ist auch noch das *Gehirn* (88,5 gr.) des in Versuch VII erwähnten lange Zeit mit Arsen behandelten Hundes auf gleiche Weise untersucht worden. Auch hier war *Arsen im Aetherextrakt nicht nachweisbar*. Ich glaube, dass durch diese Versuche die Lezithinhypothese endgültig abgetan ist.

b) Die Nukleinhypothese.

In einem auf der Naturforscher-Versammlung zu München 1899 gehaltenen Vortrage (14) teilte ich mit, dass man aus der Leber eines Arsentieres durch Pepsinverdauung, Extraktion des unverdauten Rückstandes mit verdünntem Alkali und Ausfällen mit Säure eine Substanz erhalten könne, deren prozentischer Arsengehalt wesentlich höher sei, als der der ursprünglichen Leber. Ich schloss mit dem Satze : « Ob es sich hierbei um ein Arsennuklein handelt, eine Vermutung, die sehr naheliegt, oder um andere Verbindungen, sollen weitere Untersuchungen lehren. »

Wenige Monate später veröffentlichte A. Gautier (9) seine erste Mitteilung über das « normale Arsen » und äusserte auf Grund eines Versuches, bei dem der durch Pepsinverdauung erhaltene Rückstand von Schilddrüsen arsenhaltig gefunden wurde, während in der Lösung kein Arsen nachweisbar war, die Ansicht, dass das Arsen in den Organen in Form von Arsennukleinen enthalten sei.

Slowtzoff (25) fand bei Hunden, die mit kleinen Arsendosen

gefüttert worden waren, dass das Arsen in fester Bindung im Stroma der Leber enthalten ist, d. h. durch physiologische und 10 proz. Kochsalzlösung nicht extrahiert werden kann. Durch Extraktion mit 1/4 proz. Natronlauge und Fällung mit Essigsäure erhielt er einen arsenhaltigen Niederschlag, der mehrmals in Natronlauge gelöst und gefällt werden konnte, ohne dass Arsen sich abspaltete. Er kommt zu dem Schluss, dass das Arsen in den Lebernukleinen in einer sehr beständigen Verbindung enthalten ist.

Auch v. ZEYNEK (28) konnte bei Untersuchung menschlicher Arsenlebern feststellen, dass ein Teil des Arsens in sehr fester chemischer Bindung vorhanden ist und durch Pepsinchlorwasserstoffsäure nicht in Lösung gebracht wird.

Von den zahlreichen Versuchen, die ich über die Bindung des Arsens in der Leber angestellt habe, seien nur folgende angeführt.

Versuch X.

Hund von 8 kgr. 0,2 gr. As_2O_3 subkutan. Tod nach 7 Stunden. Leber (201 gr.) zerkleinert, mit 0,3 proz. Salzsäure mehrmals ausgezogen. 500 c.c. des letzten Auszuges erwiesen sich als arsenfrei. Rückstand mit Pepsinsalzsäure verdaut. Der unverdaute Rückstand auf der Zentrifuge 3 mal mit 0,3 proz. Salzsäure, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und mit sehr verdünntem Ammoniak ausgezogen, wobei nur wenig in Lösung geht. Der durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Salzsäure erhaltene flockige Niederschlag wird wiederum auf der Zentrifuge dreimal mit 0,3 proz. Salzsäure, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. Schwach gelbliches Pulver von 0,1140 gr. Gewicht, lieferte einen Arsenspiegel von 0,1 mgr. As = 0,88 Promille.

Der in Ammoniak unlösliche Verdauungsrückstand (2,0 gr.) enthielt 0,2 mgr. As = 0,1 Promille.

Die durch die Verdauung erhaltene Lösung gab einen starken Arsenspiegel (nicht gewogen).

Versuch XI.

150 gr. Leber des Hundes vom Versuch VII wie eben beschrieben behandelt. Es wird 1 gr. eines fast weissen Pulvers enthalten, das einen Spiegel von 0,2 mgr. As liefert = 0,2 Promille.

Versuch XII.

180 gr. Leber desselben Hundes, die vorher zur Lezithinbestimmung mit Alkohol und Aether behandelt war, werden als staubfeines Pulver in 1/2 Liter Wasser suspendiert und nach Zusatz von 10 gr. NaOH, das in 20 c.c. Wasser gelöst war, 10 Min. kräftig gerührt. Nach Zusatz von Essigsäure bis zur sauren Reaktion wird filtriert, Salzsäure bis zur bleibenden Trübung und noch soviel Salzsäure hinzugefügt, dass der Gehalt 0,3 Proz. betrug. Auf Zusatz von salzsäurehaltigem Alkohol geht die Fällung in Flocken zusammen, wird filtriert, mit salzsäurehaltigem Alkohol und Aether gewaschen

und im Vakuum getrocknet. Hellbräunliches Pulver. 0,5 gr. liefern 0,0041 gr. Ammonium-Magnesiumarsenat = 0,0016 As = 3,2 Promille.

Versuch XIII.

228 gr. Leber des Hundes vom Versuch VIII wie in Versuch X behandelt, lieferten 0,3837 gr. eines wenig gefärbten Pulvers, aus dem ein Arsenspiegel von 0,1 mgr. erhalten wurde = 0,23 Promille. Der in Ammoniak unlösliche Rückstand lieferte einen unwägbaren Spiegel.

Diese Versuche zeigen übereinstimmend, dass man durch die Methode der Nukleindarstellung oder durch ALTMANN's Verfahren der Nukleinsäuregewinnung (Versuch XII) aus Lebern von akut und chronisch vergifteten Tieren Substanzen von relativ beträchtlichem Arsengehalt erhalten kann. Wenn wir die gefundenen Werte mit den in den Lebern vorhandenen Arsenmengen vergleichen :

Versuch	As in der Leber Promille	Arsengehalt der isolierten Substanz Promille
XI.	0,0134	0,2
XII.	0,0134	3,2
XIII.	0,0237	0,23

so ergiebt sich, dass der Arsengehalt der « Nukleinsubstanzen » *um mindestens das Zehnfache grösser* ist als der der ursprünglichen Leber. Das Gleiche ergiebt sich auch für den akut vergifteten Hund, wenn wir den höchsten bisher in einer Hundeleber gefundenen Arsengehalt von 0,084 Promille (LUDWIG) zu Grunde legen.

Dass indessen nicht alles Arsen, das durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure der Leber entzogen werden kann, auf diese Weise zu gewinnen ist, lehrt die in Versuch X und auch anderweitig gemachte Beobachtung, dass das durch die Pepsinverdauung erhaltene Albumosengemisch mehr oder weniger starke Arsenreaktion giebt. Eine ganz gleiche Angabe hat v. ZEYNEK gemacht.

Ist in den bei der Pepsinsalzsäureverdauung resultierenden Nukleinen das Arsen wirklich so festgebunden, dass man annehmen könnte, es habe den Nukleinphosphor teilweise ersetzt? Bei den Versuchen, die ich mit Wiederauflösen von Nukleinniederschlägen und erneutem Ausfällen gemacht hatte, erwies sich das Filtrat und Waschwasser des Niederschlags stets arsenhaltig, wenn auch die Hauptmenge des Arsens anscheinend im Niederschlag blieb. Als dann SLOWTZOFF auf Grund seiner Versuche behauptete, dass die arsenhaltigen Nukleine sehr beständige Verbindungen seien, die durch ganz verdünnte Alkalien und Säuren nicht zersetzt würden, habe ich folgenden Versuch angestellt, bei dem seine Methode benutzt wurde.

Versuch XIV.

Hund (6,59 kgr.) erhielt 4 Tage lang 0,03 As_2O_3 per os. 48 Stunden nach der letzten Gabe wurde er getötet. Leber mit physiolog. Kochsalzlösung durchspült, zerkleinert und der Brei zuerst mit 0,75 proz., dann mit 10 proz. Kochsalzlösung erschöpft. Der Rückstand wird mit 1/2 proz. Natronlauge ausgezogen, die Lösung mit Essigsäure gefällt und der Niederschlag auf der Zentrifuge dreimal mit 0,5 proz. Essigsaure gewaschen. Dann wird der Niederschlag wieder in 1/2 proz. Natronlauge gelöst und die gleiche Behandlung wiederholt.

Filtrat und Waschessigsäure (200 c.c.) enthielten 0,05 mgr. Arsen.

Der Niederschlag (Nukleoproteid) gab einen Spiegel von 0,2 mgr. Arsen.

Dieser Versuch zeigte in Uebereinstimmung mit meinen früheren Beobachtungen, *dass das Arsen in den isolierten Eiweiskörpern der Leber keineswegs festgebunden ist,* sondern, dass ein Teil beim Wiederauflösen und Fällen in Lösung bleibt. Wenn nun, wie GAUTIER annimmt, das Arsen als Arsennuklein in den Organen fixiert wird, d. h. den Phosphor des Nukleins ersetzt, was durch diese Beobachtung zunächst nicht widerlegt ist, so könnte eine solche Substitution nur eine vitale Funktion der Leberzellen sein. Es war also zu prüfen, wie die toten Gewebe dem Arsen gegenüber sich verhielten.

Versuch XV.

70 gr. Kaninchenleberbrei wird mit 0,01 As_2O_3 (als Natriumarsenit) und 50 c.c. 0,7 proz. Kochsalzlösung 6 Stunden im Thermostaten gelassen, dann abgepresst, mehrmals mit Kochsalzlösung gewaschen und mit Pepsinchlorwasserstoffsäure verdaut. Der ungelöste Rückstand wird auf der Zentrifuge dreimal mit 0,3 proz. Salzsäure gewaschen und weiter wie in Versuch X behandelt. 0,1 gr. getrocknetes gelblichweisses Nuklein giebt einen Arsenspiegel von 0,4 mgr. = 4 Promille.

Versuch XVI.

375 gr. Schafsleber mit 0,05 As_2O_3 als Natriumarsenit und 500 c.c. 0,7 proz. Kochsalzlösung 8 St. im Thermostaten belassen, abgepresst und wie in Versuch XIV behandelt. Der Niederschlag wurde zweimal in 0,5 proz. Natronlauge gelöst und gefällt, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. 1 gr. des weissen Pulvers lieferte einen Spiegel von 0,3 mgr. Arsen = 0,03 Promille.

Diese Versuche zeigen uns, *dass die Bindung des Arsens an gewisse Eiweissstoffe auch im toten Lebergewebe stattfindet,* und mir scheint dieses Verhalten ein schwerwiegendes Argument gegen die Annahme von Arsennukleinen d. h. gegen die Substitutionstheorie zu sein.

Will man auf Grund der gefundenen Tatsachen eine Erklärung der Arsenbindung in der Leber versuchen, so kann man höchstens von

Adsorption des Arsens durch die Lebereiweisskörper sprechen oder von « mechanischer Affinität » (OSTWALD), also von jener Art von chemischer Verwandtschaft, die gerade bei kolloiden Stoffen eine biologisch wichtige Rolle spielt. Es lässt sich dann weiter aus den vorstehenden Versuchen schliessen, dass gewisse Bestandteile der Leberzellen, die sich wie Nukleoproteide verhalten, mit einem besonderen « Selektionsvermögen » (K. SPIRO) für Arsenoxyde begabt sind. Ich kann hinzu fügen, dass analogen Versuchen zufolge die Speicherung des Arsens in der Niere sich auf gleiche Weise erklären lässt.

Literaturverzeichnis.

1. ABEL : *Ueber den Nachweis von Arsen auf biologischem Wege.* Münch. med. Wochenschr., 1899, p. 682. Vgl. auch ABEL und BUTTENBERG : Zeitschr. f. Hyg., XXXII, 449.
2. AUGER : *Ueber Glyceroarsensäure.* Chem. Centralbl., 1902, I, 522.
3. BERGERON, DELENS und L'HÔTE : Ann. d'hygiène publ., 3. Ser., III, 23. Zit. nach LUDWIG.
4. BROUARDEL et POUCHET : *De l'intoxication arsénicale, aiguë et chronique.* Bull. de l'acad. de méd., 3. sér., XXI, 915, 1889.
5. CAILLOL DE PONCY et LIVON : *Recherches sur la localisation de l'arsenic dans le cerveau.* Journ. de pharm. et chim., XXX, 344, 1879.
6. CASPAR-LIMAN : Handbuch der gerichtlichen Medizin, 8. Aufl., 2. Bd., p. 398, 1889.
7. CHITTENDEN and SMITH : *Absorption of arsenic by the brain.* Stud. from the labor. of physiol. chemistry of Yale College, 1884-85, 141.
8. DEARDEN and KNECHT : *The elimination of arsenic through the hair and its relation to arsenical poisoning.* Lancet, 4. May 1901.
9. GAUTIER : *Sur l'existence normale d'arsenic chez les animaux et sa localisation dans certains organes.* Compt. rend. CXXIX, 929, Dez., 1899.
10. GAUTIER : *Localisation, élimination et origines de l'arsenic chez les animaux.* Compt. rend. CXXX, 284. 1900, CXXXV, 833, 1902.
11. GUARESCHI : *Localizzazione dell'arsenico nell'organismo in un caso di avvelenemento.* Riv. di Chim. med. I, 17. Zit. nach Jahresber. für Tierchemie, 1883, 94.
12. HAMBERG : The chemist and druggist, XXI, 381, 1879. Zit. bei H. SCHULZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XIII, 258.
13. HEFFTER : *Das Lecithin in der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XXVIII, 17, 1890.

14. HEFFTER : *Das Verhalten des Arsens im Organismus.* Verhandl. d. Ges. deutscher Naturf. u Aerzte. München, 1899, II, 50.

15. HEFFTER : *Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. 1. Teil: Anorgan. Verbindungen.* Ergeb. der Physiol. 2. Jahrg 1. Abt. p. 95, 1903.

16. JOHNSON und CHITTENDEN : *Ueber die Verteilung des Arseniks im menschlichen Körper in einem Fall von Arsenikvergiftung.* Jahresber. f. Tierchemie X, 152, 1880.

17. LUDWIG, E. : *Ueber die Verteilung des Arsens im tierischen Organismus nach Einverleibung von arseniger Säure.* Wien. med. Jahrb., 1880, Sep.-Abdr.

18. MANN, DIXON : Discussion zu : REYNOLDS, *An account of the epidemic outbreak fo arsenical poisoning occurring in beerdrinkers in the North of England and the Midland counties in 1900.* Med.-Chirurg. transact., LXXXIV, 434, 1901.

19. POLENSKE : *Ueber eine schnell auszuführende quantitative Bestimmung des Arsens.* Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, V, 357. Ref. Chem. Centralbl., 1889, II, 58.

20. SCHERBATSCHEFF : *Ueber die Dauer der Ausscheidung des Arsens in gerichtlich-chemischer Beziehung.* Viertelj. f. ger. Med. 3. Folge, XIX, 233, 1900.

21. E. SCHIFF : *Ueber die Ablagerung von Arsen in den Haaren.* Chem. Centralbl. 1898, II, 372.

22. SCHOLTZ : *Ueber den Nachweis von Arsen auf biologischem Wege in den Hautschuppen, Haaren, Schweiss und Urin.* Berl. klin. Wochenschr., 1899, N° 42, Sonderabdr.

23. SELMI : *Chemische Toxikologie des Arseniks.* Ber. d. d. chem. Ges., XIV, 128, 1881.

24. SELMI : *Tolleranza degli animali domestici per l'arsenico e sua distribuzione nell'organismo* Riv. di Chim. med., I, 321. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie, 1883, 95.

25. SLOWTZOFF : *Ueber die Bindung des Quecksilbers und Arsens durch die Leber.* HOFMEISTER's Beiträge, I, 281, 1902

26. VITALI : *Beitrag zum Studium der Umwandlung der arsenigen Säure im Organismus.* Pharmaz. Zeitung, 1893, p. 331, nach L'OROSI, XVI. 73.

27. WELANDER und ALMKVIST : *Ueber die Behandlung der Psoriasis mit intravenösen Arseninjektionen.* Nord. med. Ark., 1900, N° 21 (S.-A.).

28. v. ZEYNEK : *Ueber die Bindung des von der menschlichen Leber nach Arseneinnahme festgehaltenen Arsens.* Centralbl. f. Physiol., XV, 405, 1901.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTE IN WIEN.

Beitrag zur Kenntnis der Diphtherie-Vergiftung.

VON

HANS MEYER.

Die hier vorliegenden Mitteilungen enthalten die Resultate von orientierenden Versuchen, die ich in Gemeinschaft mit Dr RANSOM vor längerer Zeit über das Zustandekommen der diphtherischen Lähmung angestellt habe. Die Versuche schlossen sich aus naheliegenden Gründen an unsere Versuche über Tetanusvergiftung an.

Bekanntlich treten die diphtherischen Lähmungen sowohl bei der Diphtherie des Menschen wie bei der Diphtherie-Infektion oder auch bei der reinen Intoxikation von Tieren immer erst nach wochenlanger Inkubation auf, wenn die primären akut febrilen Symptome längst abgelaufen sind. Die letzteren können bei Anwendung sehr kleiner Giftmengen oder abgeschwächter Gifte auch ganz fehlen, oder unmerklich bleiben, während die Paresen sich hinterher doch noch einstellen und auch durch die inzwischen eingeleitete Antitoxinbehandlung nicht beeinflusst zu werden scheinen. Die diphtherischen Lähmungen betreffen in der Regel entweder allein oder doch am stärksten die der Infektionsstelle oder Intoxikationsstelle zunächst gelegenen Muskeln, tragen also einen lokalen Charakter und weisen darin eine unverkennbare Analogie auf mit dem lokalen Starrkrampf bei der Tetanusvergiftung; und ebenso wie unter gewissen Umständen der Starrkrampf nicht der Impfstelle entsprechend lokal, sondern in entfernt gelegenen Bezirken auftreten kann, so ist auch unter besonderen Bedingungen im Tierexperimente die Diphtherie-Paralyse nicht ausgeschlossen lokal; wie denn auch bei menschlichen Erkrankungen

mitunter fern von der Erkrankunggstelle gelegene motorische und auch sensible Nervengebiete (Augen, Extremitäten, Zwerchfell) von der postdiphtherischen Lähmung betroffen werden. Dies gab uns Veranlassung zu untersuchen, ob dem insoweit gleichsinnigen Verhalten der Diphtherie- und Tetanusvergiftung auch analoge Ursachen zugrunde liegen, ob insbesondere auch für das Diphtherietoxin eine Aufnahme und Wanderung in den peripheren Nerven sich experimentell nachweisen liesse, wie es auf Grund klinischer Beobachtungen bereits für wahrscheinlich angenommen worden ist. (Vgl. namentltch die eingegende Analyse der Lähmungserscheinungen von HANSEMANN) (1).

Zunächst kam es uns darauf an festzustellen, ob das Diphtherietoxin nach der Injektion in einen peripheren Nerven imstande ist, schneller und direkter als bei der gewöhnlichen Vergiftung eine Lähmung herbeizuführen; ob diese Lähmung den Nerven selbst oder seine medullären Zentren betrifft, und ob das Gift dem Nerven entlang zu den Zentren wandert und sie angreift oder sie auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn erreicht. Wir bedienten uns eines Diphtherie-Trockengiftes von dem nach übereinstimmenden Versuchen 1/50 mgr. die sicher wirkende tötliche Minimaldosis für Meerschweinchen von 250 gr. bildelt. Von diesem Gifte wurden jeweils frisch bereitete 10 % oder 1 % Lösungen zu den Injektionen benützt.

Um überflüssige Wiederholungen zu vermeiden, sollen hier von unseren ziemlich zahlreichen Versuchen nur einige wenige mitgeteilt werden, die mir genügende Beweiskraft zu haben scheinen.

Versuch 1.

24.5.01. Katze von 2700 gr., Aethernarkose.

12 h., 0,08 c.c. Diphtheriegiftlösung in den linken N. ischiadicus injiziert. Die Injektionsmenge wurde über 2 Nervenstränge verteilt. = 1000000 + M. = 37 + M pro gr. Körpergewicht.

25.5.01. Morgens: keine deutlichen Erscheinungen.

6 h. abend. Das linke Hinterbein fast total gelähmt, wird nachgeschleppt. Keine Schwellung an der Wunde.

26.5.01. *Beide Hinterbeine* total gelähmt. Tier krank; abends tot.

Sektionsbericht: Die Wunde im linken Hinterbein ist trocken, keine Eiterung, kein Zeichen von Entzündung im Gewebe mit Ausnahme einer linsengrossen stark geröteten Drüse am peripheren Ende der Wunde. Der Nerv selbst ist stark gerötet

(1) « Ausgedehnte Lähmungen nach der Diphtherie, an sich selbst beobachtet ». Virchow's Archiv., Bd. 115, 1889.



sowohl unterhalb wie oberhalb der Injektionsstelle; Die Reizerscheinungen reichen bis zum Rückemmark und zwar in beiden Wurzeln, in deren Nähe das Rückenmark selbst etwas rötlich ist. Der rechte Ischiadikus sieht normal aus. Leber stark verfettet, sonst nichts Abnormes.

Der Zeitpunkt, zu welchem die ersten Lähmungserscheinungen auftraten, ist nicht beobachtet worden, aber jedenfalls hatte sich innerhalb 30 Stunden eine vollständige Paralyse des injizierten Beines eingestellt, welche sich später auf das *andere* Hinterbein erstreckte. Der Versuch zeigt, dass die intraneurale Injektion von Diphtherietoxin eine ausgesprochene lokale Lähmung herbeiführen kann, und zwar nach einer so kurzen Zeit, wie man sie nach subkutaner Vergiftung *niemals* beobachten kann. Ferner dass die Lähmung abgesehen von der Schädigung des Nerven an der Injektionsstelle aller Wahrscheinlichkeit nach zentral d. h. *im Rückemmark* angreift, da auch das andere Hinterbein am 3. Tage völlig gelähmt ward, während die übrige Körpermuskulatur der Katze zunächst verschont blieb. Die nächstliegende Deutung ist, dass das Gift den injizierten Nerven entlang zu den Rückenmarkszentren aufsteigt und sich hier weiter verbreitend zuallererst die nächstbenachbarten motorischen Zentren ergreift, also sich ähnlich verhält wie das Tetanusgift; dass es sich im übrigen aber durch die Blut- und Lymphzirkulation im Körper verbreitet und je nach Umständen Schädigungen in verschiedenen Organen, namentlich der Leber, dem Herz, den Nebennieren u. s. w. verursacht.

Bei der Anwendung sehr geringer Giftmengen bleibt die schädigende Wirkung des Giftes, wie es scheint, auf die Applikationsstelle beschränkt, wofür der folgende Versuch ein Beispiel gibt.

Versuch 2.

28.5.01. Katze von 3000 gr., Aethernarkose.

12 h., 0,08 c.c. 10fach verdünnte Diphtheriegiftlösung über 2 Stränge des linken N. ischiadicus verteilt. = 10000 + M. pro = 3,3 + M. pro 1 gr. Körpergewicht.

8 h. Abends. Die Katze kann sich frei bewegen, keine Lähmung.

29.5.01. 9 h. Temp. 40°8, krank; Harn enthält Eiweiss.

6 h. Abends. Temp. 40°7. Wenig verändert. Die bereits eingetretene Paralyse erstreckt sich vom Knie abwärts auf den Unterschenkel, der sowohl *motorisch* wie *sensibel* völlig gelähmt erscheint.

30.5.01. Temp. 40°0: nicht mehr so krank, sonst unverändert.

6 h. 35'. Temp. 39°6, fängt an zu fressen.

31.5.01. Temp. 39°7. Keine Veränderung.

Abends. Temp. 38°7.

4.6.01. Munter, frisst gut. *Die Lähmung besteht unverändert fort.* Die Katze wurde ätherisiert und die Wunde aufgeschnitten. Alles war fest geheilt. Um dem N. ischiadicus herum u. in der Muskelspalte ziemlich viel fibrinöses Exsudat. Der Nerv selbst war in eine Art Scheide eingeschlossen. Es gelang nicht, bei Applikation der Elektroden den Nerven zu erregen.
26.6.01. Motorische Lähmung unverändert. Sensibilität kehrt zurück.
13.6.01. Noch ebenso.

Die Katze hatte ungefähr 1/10 der Giftdosis erhalten, welche bei der ersten war angewendet worden, und demgemäss waren auch die Lähmungserscheinungen wesentlich geringer. Es entstand nur eine motorische und sensible Paralyse des Beines unterhalb der Injektionsstelle, am 14. Tage war die sensible Lähmung fast geschwunden.

Wie bei der Untersuchung über die Tetanus-Vergiftung suchten wir auch hier den Transport des Giftes auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn durch gleichzeitige Applikation von Antitoxinen zu verhindern, um dadurch einen etwa bestehenden Transport im Nerven sicherzustellen. In dem einen der hier mitzuteilenden Versuche brachten wir das Antitoxin in die für die Diphtherie-Injektion vorbereitete Wunde, was im Allgemeinen zur Immunisirung eines Tieres genügt, bei dem andern Versuche injizierten wir das Antitoxin direkt in die Blutbahn.

Versuch 8.

4.6.01. Katze von 3300 gr., Aethernarkose.
4 h. 10'. 0,08 c.c. Diphterielösung in den linken N. ischiadicus = 100000 + M. = za. 30 + M. pro 1 gr. Gleich darauf wurde die Wunde mit reichlichen Mengen hochwertigen Antitoxins ausgespült.
7 h. abends. Temp. 40°. Keine Lähmung.
5.6.01. Der linke Hinterfuss ist etwas lahm u. unempfindlich.
6.6.01. Der linke Hinterfuss ist deutlich lahm.
8.6.01. Das linke Tibiotarsalgelenk und der Fuss sind motorisch und sensibel gelähmt, die Katze geht auf 3 Beinen. Schwanz beweglich und empfindlich.
12.6.01. Die Lähmung der motorischen und sensiblen Nerven besteht unverändert fort, aber auch das rechte Hinterbein scheint jetzt etwas schwach und unbeholfen zu sein.
23.6.01. Unverändert.
25.6.01. Das linke Hinterbein unverändert. Die Katze scheint etwas unwohl, sie bewegt sich ungern und wie wenn das ganze Hinterteil paretisch wäre.
30.6,01. Die Katze hat sich erholt, aber die Schwäche hinten ist deutlicher geworden, das *rechte* Hinterbein wird ungeschickt bewegt und knickt oft beim Gehen zusammen.
2.7.01. Beim Versuch zu gehen versagt das *rechte* Bein u. das Tier fällt, wenn es sich schnell umdrehen will, um. Es kann nicht frei stehen, sondern lehnt sich an irgend einen festen Gegenstand an. Sensibilität normal mit Ausnahme des linken Hinterbeines.



3.7.01. Das rechte Hinterbein wird beim Gehen nicht benützt. Die Katze zieht es in die Höhe und stützt sich, so gut es geht, mit dem lahmen linken Bein, oder sie fällt um. Das rechte Hinterbein ist so empfindlich, dass leise Berührung Schmerzäusserung hervorruft.

7.7.01. Die Katze kann sich kaum erheben, das Stehen ist nur möglich, wenn sie sich an etwas anlehnt. Ueberempfindlichkeit des rechten Hinterbeines dauert fort. Munter, frisst gut.

12.7.01. Rechtes Hinterbein besser.

14.7.01. Kann das rechte Hinterbein wieder benützen, erholt sich. Ausser Versuch.

Obwohl in diesem Versuche infolge der präventiven Antitoxinbehandlung eine allgemeine Vergiftung ausblieb, und das Tier sich erholte, trat doch auch hier eine Lähmung nicht nur des Nervus ischiadicus im injizierten Beine ein, sondern, wenn auch erst viel später, eine starke Parese in der *korrespondierenden* Extremität. Schon dieser Versuch macht es sehr wahrscheinlich, dass das Gift zu den Rückenmarkszentren des sekundär gelähmten Beines nicht auf dem Wege der Blutbahn hat gelangen können. Noch schlagender geht dies aus folgendem Versuche 4 hervor.

Versuch 4.

28.5.01. Katze von 2800 gr., Aethernarkose.

12 h. 53', 0,08 c.c. Diphtheriegiftlösung in 2 Stränge des rechten N. ischiadicus verteilt. = 100000 + M. = za. 35 + M. pro 1 gr. Körpergewicht.

8 h. Die Katze bewegt sich frei umher.

29.5.01. Morgens. Temp. 39°9. Das rechte Hinterbein etwas lahm.

6 h. Abends. Temp. 39°9.

30.5.01. Morgens. Die Lähmung des rechten Hinterbeines ist deutlicher und die Empfindlichkeit desselben herabgesetzt.

Abends. Temp. 39°7. Das Tier ist munter und frisst.

31.5.01. Morgens. Temp. 39°6. Das rechte Hinterbein unterhalb des Knies ist gelähmt und unempfindlich. Katze munter, frisst, Wunde heilt.

Abends. Temp. 38°8.

1.6.01. *Der Schwanz* ist fast bis zur Wurzel unempfindlich, sonst wenig Veränderung.

2.6.01. Das *rechte* Hinterbein ist noch lahm, die Lähmung wird deutlicher, wenn die Katze sich durch Umherlaufen ermüdet. Auch das *linke* Hinterbein ist schwach. Die Reflexe sind im rechten Hinterbein erloschen, im linken nicht. Schmerzempfindlichkeit im rechten Hinterbein stark herabgesetzt, im linken ungefähr normal *Schwanz bis fast an die Wurzel ganz unempfindlich und unbeweglich,* nur die Wurzel wird bewegt, der übrige Teil hängt regungslos herab.

3.6.01. Keine wesentliche Veränderung.

6.6.01. Katze scheint sich zu erholen.

12.6.01. Das rechte Hinterbein ist noch lahm und unempfindlich. Der grösste Teil des Schwanzes gleichfalls. Das *linke* Hinterbein ist jetzt *fast ebenso lahm als* das *rechte,* aber die Schmerzempfindlichkeit ist nur etwas geringer als normal,

13.6.01. N. Der Zustand ist schlechter geworden, die Lähmung erstreckt sich auf die *Vorderbeine.*

Abends. Die Katze kann weder gehen noch stehen.

14.6.01. Tot gefunden.

Sektionsbericht: Die Wunde am Bein ist glatt geheilt. Der operierte Nerv ist von etwas käsigem Material umgeben, sieht aber normal aus.

Trotz der enormen Dosis von Antitoxin, dessen Wirkungswert gegenüber dem Diphtheriegifte von uns durch zahlreiche Kontrollversuche war festgestellt worden, und obwohl das Antitoxin 1/2 Stunde vor der Injektion des Giftes intravenös dem Tiere beigebracht worden war, trat eine im Rückenmark sich langsam ausbreitende Lähmung ein, durch die zunächst der Schwanz, dann das dem operierten korrespondierende Hinterbein und schliesslich auch die vorderen Extremitäten und die Atemmuskulatur ergriffen wurden. Die Giftdosis an sich war gross genug, wie das Beispiel des 1. Versuches schon zeigt, die Katze im Laufe von 1-3 Tagen zu töten. Dass diese akut letale Wirkung ausblieb, beweist mit, dass das in die Blutbahn übergegangene Toxin von dem Antitoxin unschädlich gemacht worden. Danach scheint der Schluss zwingend, dass das ins Innere des Nerven injizierte Gift in seiner Axenzylinder-Bahn das Zentralnervensystem erreicht hat, unzugänglich für das *Antitoxin*, das, wie es scheint, *ebenso wenig wie das Tetanusantitoxin in die innere Nervenbahn einzudringen vermag.*

Bei unseren Tetanusversuchen hatten wir die Beobachtung gemacht, dass nach Injektion des Giftes in das *Rückenmark* die Inkubationszeit wesentlich abgekürzt wurde. Wir haben die gleichen Versuche auch mit Diphtherietoxin angestellt.

Versuch 6.

30.5.01. Katze von 1800 gr., Aethernarkose. Rückenmark zwischen dem 2 u. 3. Lendenwirbel frei gelegt u. um 10 h. 30′, 0,02 c.c. 10fach verdünnte Diphtheriegiftlösung in die Substanz des Rückenmarks injiziert = 25000 + M. = za. 14 + M pro 1 k gr. Körpergewicht.

11 h. 45′. Temp. 37°9.

6 h. 30′. Temp. 41°1, sieht krank aus, keine deutlich erkennbare Lähmung.

31.5.01. 8 h. V. Temp. 41°0. Das rechte Hinterbein ist fast völlig lahm, das linke schwach. Die Katze schleppt das rechte Bein nach und kann sich nur wenig mit dem linken helfen. Empfindlichkeit etwas herabgesetzt. Schwanz total gelähmt und unempfindlich. Wunde trocken.

5. h. N. Auch das linke Hinterbein ist jetzt fast völlig gelähmt. Die Katze schleppt die beiden Hinterbeine nach, und der Schwanz ist unbeweglich. Die gelähmten Teile sind auch unempfindlich. Reizt man die untersten



Lendenwurzeln mit dem elektrischen Strome, so entsteht ein ausgeprägter Tetanus beider Hinterbeine anscheinend ohne Schmerzemfindung.

6 h. Temp. 39°5.

1.6.01. 8 h. Temp. 36°. Das ganze Hinterteil der Katze ist motorisch und sensibel gelähmt.

6 h. Nachm, Temp. 36°5.

2.6.01. 8 h. Temp. 34°5. Wie gestern. Vorn keine Lähmung und keine Unempfindlichkeit.

3.6.01. Tot gefunden.

Sektionsbericht: Die Wunde ist trocken und im Heilen begriffen. Das Rückenmark oberhalb und unterhalb der Injektionsstelle stark gerötet. Die Rötung reicht unten bis zu den grossen Nerven des Schwanzes, oben etwa zum 4. Dorsalwirbel. In der unmittelbaren Nähe des Einstiches sind die Spinalganglien auch stärk gerötet. Die Stämme der beiden Nn. ischiadici zeigen nichts Auffalliges. Leber fettig degeneriert, andere Organe normal.

Trotz der sehr kleinen Menge Gift, die injiziert worden, hatte sich bereits innerhalb 24 Stunden eine schwere Lähmung des rechten Hinterbeines und des Schwanzes entwickelt, und einige Stunden darauf waren beide Hinterbeine oder vielmehr das ganze Hinterteil der Katze motorisch und sensibel gelähmt.

Versuch 7.

5.7.01. Katze von 3000 gr., Aethernarkose. Rückenmark zwischen dem 4. u. 5, Lendenwirbel freigelegt und um.

9 h. 45' V. 0,04 c.c. Diphtheriegiftlösung in die Substanz des Rückenmarks nach dem Schwanze zu injiziert = 50000 + M. = za. 16 + M. pro 1 gr. Körpergewicht.

3 h. N. sieht etwas krank aus, kann sich jedoch noch frei bewegen.

6. h. 30', krank. Temp. 41°7. Keine deutliche Lähmung.

9 h. abend, krank; die *Hinterbeine* und *der Schwanz* sind *lahm* und insensibel. Die Vorderbeine kann die Katze gut benützen, sie schleppt sich damit umher.

11 h. Wenig Veränderung.

6.7.01. 8 h. V. Temp. 36°5. Die Katze liegt auf der Seite und kann sich nicht von der Stelle bewegen. Die Hinterbeine und der Schwanz sind völlig lahm und insensibel; die Vorderbeine sehr schwach, aber schmerzempfindlich. Keine Stimme.

7.7.01. 9 h. V. Die Katze liegt wie gestern. Vorderbeine und Kopf beweglich und empfindlich. Hinterbeine und Schwanz wie gestern.

7 h. N. Wenig Veränderung.

8.7.01. Tot gefunden.

Aus diesen hier in Kürze mitgeteilten Versuchen scheint mir mit grosser Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, dass, der eingangs geäusserten Vermutung entsprechend, das Diphtheriegift auf dem Wege der Nerven d. i. der Axenzylinder und zwar auch ohne Beteiligung der Blut- und

Lymphbahn zum Zentralnervensystem gelangen kann und dass das Antitoxin es auf diesem Wege nicht erreicht analog dem Verhalten des Tetanusantitoxins. Ob indessen das Gift zu dem Zentralnervensystem ausserdem auch auf dem Wege der Blutbahn gelangen kann, haben wir durch unsere Versuche nicht ausschliessen können : die allgemeinen, das Herz und andere lebenswichtige Organe betreffenden Giftwirkungen des Diphtherietoxins lassen eine so weitgehende Analyse, wie sie uns bei der Tetanus-Vergiftung gelungen, nicht leicht ausführen. Es geben daher unsere Versuche nur eine unvollständige Beantwortung der aufgeworfenen Frage und können mithin nur als ein vorläufiger Beitrag zu ihrer Lösung betrachtet werden. Indessen glaubte ich dieselben um so eher veröffentlichen zu sollen, als sie zugleich eine Bestätigung mehrerer wesentlicher Resultate der inzwischen erschienenen Arbeit von ALFREDO VILLA geben (1), insofern aber auch eine wesentliche *Vervollständigung* und *Erweiterung* derselben, als es uns gelungen ist, trotz der Antitoxinbehandlung vom Nerven aus schwere und sogar tötliche Vergiftungen herbeizuführen und dadurch den Gifttransport im *Nerven selbst* zu beweisen.

Wien, im Juli 1905.

---

(1) ALFREDO VILLA : *Delle condizioni del sistema nervoso nella infezione difterina.* Mortara, Vigevano, 1903.

Laboratorio di Materia medica della Regia Università di Torino.

Sulla azione farmacologica dell'ossido di carbonio

DI

PIERO GIACOSA.

Nello studio di un farmaco si può facilmente cadere vell'errore di considerare come essenziali e determinanti dell'azione alcune modificazioni che il farmaco induce nei tessuti o che vi subisce, sopratuttose esse possono prestarsi ad una interpretazione plausibile dell'azione stessa.

È talora anche accaduto che sulla scorta di ragionamenti viziati da questo errore si siano sperimentati dei farmaci nuovi, e che essi abbiano constituito un vero acquisto per la terapia, benchè il loro modo di agire dipenda da ull'altre cause che non siano quelle che si sono invocale per falli adottare In parecchi casi l'errore della ipotesi primitiva fondata su false presunzioni è stato facilmente riconosciuto; in altri esse si mantiene ancora ed anzi coll'andar degli anni va man mano acquistando un certo carattere dommatico, al quale conferisce il successivo passare dall'uno altro trattato che gli costituitie come una successione di consacrazioni, mentre in realtà non è se non la cieca accettazione d'una dottrina che non si discute.

L'esempie più tipico, a parer mio, di questo perpetuarsi di un errore ci è dato della dottrina dell'azione farmacologica dell'ossido di çarbonio, considerato come veleno che agisce per sottrazione dell'ossigeno del sangue, la quale venne la prima volta e con molta autorità di argomenti e apparenza di veritá formulata da C. Bernard. Era cosi chiara cosi sufficiente la dimostrazione di una intossicazione risultante dal cessare

della funzione respiratoria del sangue, che non si cercò altro e che le voci elevatesi qua e la che attribuivano all'ossido di carbonio una velenosità specifica affato indipendente dal suo modo di agire sulla emoglobina furono soffocate sotto il coro dei credenti nel dogma classico.

Non ho duopo di ricordare qui i fatti noti a tutti i farmacologi, sulla affinità dell'ossido di carbonio per l'emoglobina considerata in relazione con quella dell'ossigeno, sulla stabilità del composto che si forma, sulla relazione che vi è fra la quantità di carbossiemoglobina circolante nel sangue e il decorso dei sintomi dell'avvelenamento. Dal complesso di tutti questi fattori, che sono ben studiati e accertati in ogni particolare si può assorgere ad una spiegazione dell'azione tossica che appare più che sufficiente e che può dispensare dal ricorrere ad un altra. Senonchè questo modo di ragionare che nella pratica corrente o in materia giudiziaria può reputarsi corretto e plausibile, non ha valore in scienza dove incombe di cercare le verita vera, non la causa sufficiente. Può benissimo avverarsi il caso in cui vi sia una concordanza, un parallelismo cosi stretto fra due ordini di fatti, da farli ritenere come legati fra di loro da una relazione causale, mentre il nesso non è se non di concomitanza in dipendenza di una causa comune che influisce in egual misura sulle due serie di fenomeni.

Nell'indagine dell'azione dell'ossido di carbonio si è sempre seguito il sistema di studiare il decorso dell'avvelenamento mettendolo in relazione colle modificazioni caratteristiche del sangue; il problema non venne mai affrontato da altri lati. Non si volle neppure dar peso a fatti che venivano continuamente sotto l'occhio degli sperimentatori e che avrebben dovuto illuminarli fin da principio; i quali fatti dimostravano che questo gaz introdotto per altra via che non sia la respiratoria perde gran parte di sua velenosita, benché in questi casi esso penetri anche indubbiamente nel sangue. Se si fossero bene vagliate queste osservazioni non c'è dubbio che si sarebbe dovuto riconoscere che almeno una parte del problema dell'azione di questo formaco debba risolversi ricercando le relazioni che corrono fra la funzione respiratoria (nel suo complesso e non solo del sangue) e l'ossido di carbonio.

Un altro modo di studiare la questione veune trascurato; quello di verificare la dottrina accettata universalmente, collo studio della fase finale dell'avvelenamente anzichè con quello del suo decorso. Si è sostenuto che l'ossido di carbonio agisce per aver abolita la capacità respiratoria dell' emoglobina, si è verificati che la morte soprawiene in un momento in cui tale caparità non è se non in parte abolita, ma non si è voluto indagare se realmente la vita sia minacciata allorché il sangue che circola ha perduto in

eguale o in maggior misura la sua attitudine a fissare e cedere l'ossigeno.

È certo che per chiunque si metta in questa via la dottrina dell'azione anossiemica dell'ossido di carbonio appare vacillante; e a farla pericolare bastano degli esperimenti indiretti, poichè la riduzione della capacità respiratoria del sangue può ottenesti con molti altri mezzi diversi dalla parziale saturazione di esso con ossido di carbonio.

Guidato da queste considerazioni che ho cercato di svolgere, ho voluto affrontare il problema con una esperienza decisiva che valesse a dare un responso sulla attendibilità della dottrina generalmente ammessa; senza preoccuparmi per ora se non di togliere di mezzo l'errore, senza cercare di sostituire ad una dottrina un'altra.

Gli esperimenti che qui riferisco furono pubblicati negli atti della R. Accademia delle Scienze di Torino, vol. 39 (14 Febbrajo 1904) ma per le poca diffusione del periodico poterono passare inosservati. In questa e in una precedente memoria (vol. 38, 14 Giugno 1903) si trovano altri particolari e i dati della letteratura dell'argomento.

Facendo respirare l'ossido di carbonio o puro o diluito con aria, la morte avviene in un momento in cui il sangue contiene ancora una proporzione notevole di emoglobina normale. Se invece si fa gorgogliare ossido di carbonio puro nel sangue al di fuori dell'organismo, questo liquido si satura del gas e non contiene più ossiemoglobina, ma solo carbossiemoglobina (1).

Ho voluto sperimentare come si comportassero gli animali a cui, senza fare inalare ossido di carbonio, si sostituiva al loro sangue normale una quantità eguale o maggiore di sangue omogeneo saturo di questo gas. Esperimenti consimili si trovano già citati qua e là. Benedicenti e Treves (2) avevano sottratto ad un cane più della metà del suo sangue, sostituendolo con altrettanto saturo di CO; ma io spinsi il salasso fino agli estremi limiti compatibili colla vita.

Ecco como io procedevo: sceglievo un cane di peso elevato e gli sottraevo una quantità di sangue maggiore di quella che avrei avuto a trasfondere nel cane da dissanguarsi; questo sangue si defibrinava rapidamente, poi vi si faceva passare per mezz'ora una corrente di gas ossido di carbonio puro, ben lavato, esente da anidride carbonica: il sangue in questo frattempo si manteneva a 38°.

Prendevo poi un cane piccolo, da 5 o 6 chilogrammi; mettevo a nudo

(1) Hüfner: Archiv für exp. Path. u. Pharmak., 48, p. 87-99.

(2) Mosso etc.: *La respirazione nelle galerie.* Milano frat. Treves, p. 79.

la carotide e la giugulare dello stesso lato; nella giugulare assicuravo una cannula destinata alla trasfusione, da iniziarsi appena terminato il salasso e scomparso il pulsare dell'arteria. Un'altra cannula nella carotide serviva a dissanguare l'animale. Il sangue così raccolto fino all'ultima goccia si riceveva in un recipiente tarato e si pesava rapidamente per conoscere la entità del salasso. La quantità di sangue trasfuso era ordinariamente superiore a quella del sangue sottratto, e raggiungeva dal 66 al 70 % della quantità totale del sangue dell'animale, ragguagliata ad $^1/_{14}$ del suo peso.

Quando si opera rapidamente l'esperimento procede senza alcun inconveniente: il cane, dissanguato fino a esser vicino a morire, si rianima instantaneamente; polso, respiro ricompaiono; in pochi minuti l'animale riappare normale, come se avesse ricevuto del sangue normale, e spesso accade che, slegandolo dopo terminata l'operazione, esso scenda da sè a terra e percorra la camera scodinzolando.

Non si osservano nè immediatamente nè più tardi sintomi gravi di alcuna natura; la temperatura può scendere di due gradi o più immediatamente dopo la trasfusione e risale poi in poche ore alla normale; il polso per lo più si accelera grandemente e nello stesso periodo torna alla normale. Il sensorio è illeso, il cane si muove e cammina normalmente, quantunque appaia stanco e si accovacci volontieri: spesso ha delle scosse generali come di brividi. Si osserva di solito una copiosa diuresi; in un caso vi fu pure diarrea; ma trattandosi d'un cane avventizio non è detto che non fosse già diarroico prima. Nelle urine non vi ha albumina nè zucchero. Il giorno seguente all'operazione il cane si mostra normale e mangia volontieri. Ecco tutti i fenomeni che conseguono all'introduzione nel corpo di una quantità così ingente di sangue ossicarbonico.

L'eliminazione dell'ossido di carbonio dal sangue in questi annimali ha luogo assai rapidamente. In un cane di Kg. 5,5 sottrassi 260 c.c. di sangue e li sostituii con 450 c.c. di sangue saturo di CO. Un'ora dopo l'iniezione, nel suo sangue, trattato coi riducenti, incominciava già a scorgersi la formazione della stria unica. Sull'andamento dell'eliminazione dell'ossido di carbonio in queste condizioni riferirò in un'altra nota. Qui ora registro i particolari sommarii delle esperienze da me fatte, dalle quali appare evidente l'assoluta innocuità dell'ossido di carbonio quando è legato alla sostanza colorante del sangue.

I. — 2 *maggio*. Cane di gr. 5500. Prima dell'esperimento: Polso 112, Temp. rettale 39°. Si tolgono 260 gr. di sangue dalla carotide (66 %), si trasfondono 540 di sangue ossicarbonico. Terminata la trasfusione il cane cammina a tutta prima barcollando, poi in

modo normale. Emette feci ed urine. Polso, 10 minuti dop la trasfusione, 200; T. rett. 36°,6. L'animale trema.

Quattro ore dopo la temperatura è risalita a 39°1, il polso a 110; rimangono costanti le condizioni dell'animale, che riposa, mangia ed emette molta urina. Continuano i tremiti fibrillari tratto tratto anche nel giorno consecutivo alla esperienza. La temperatura rimane sempre costante a 39°1.

II. — 4 *maggio*. Cane di 5000 gr.: prima dell'iniezione T. 39°,1; P. 62, R. 26. Si fa un salasso di 245 gr. (67 %) del sangue. Si iniettano gr. 265 di sangue ossicarbonico. Finita l'operazione il cane è vispo, percorre diverse camere del laboratorio, poi si accovaccia come stanco e trema per qualche minuto; si rialza di nuovo; il sangue che geme dalla ferita è ossicarbonico. Temperatura, mezz'ora dopo la trasfusione, 37°,8, polso 98.

III. — 6 *maggio*. Stesso cane della 1ª esperienza. Si sottraggono gr. 260 di sangue (66 %), si sostituiscono con 450 gr. di sangue saturo di CO. Durante la transfusione il respiro si sospende, ma colla respirazione artificiale il ritmo riprende tosto; polso 108; l'animale è normale, non lo si slega perchè si procede ad un'altra esperienza.

IV. — 13 *maggio*. Cane di gr. 5500: si trasfondono, previo salasso, gr. 275 di sangue ossicarbonico (75 %). Il cane ha i soliti tremiti, si accovaccia. Dopo qualche ora appare affatto normale.

V. — 22 *maggio*. Cane di gr. 8450, molto vispo e ribelle; si lega, si prendre la pressione, 99 mm. P. 114, R. 12. Si pratica un salasso di gr. 437 (70 %); alla fine del salasso il polso è scomparso e il respiro sospero; la pressione scesa a zero. Si trasfondono immediatemente 500 gr. di sangue saturo di CO per la giugulare opposta. Il cane si è rimesso; 10 minuti dopo la trasfusione la pressione è salita a 109°; il polso è frequente (150), ma regolare; respiro calmo (12). Il seguito di quest'esperienza si riferisce più sotto.

Gli animali che hanno la quasi totalità del sangue saturato da ossido di carbonio mostrano una resistenza grandissima all'azione di questo gas introdotto per i polmoni. Anche questo fatto era già stato intravisto da parecchi autori, senza che vi abbiano tuttavia attribuito l'importanza che gli spettava (Petrowski, Klebs, Benedicenti, Treves et altri). Questa resistenza è tale che si può fare inalare agli animali ossido di carbonio puro, non diluito con aria, per parecchi minuti, senza produrre la morte, che in simili casi soppravviene invece quasi subitanea. Riporto qui alcune esperienze.

VI. — 6 *maggio*. Stesso cane della esperienza III. Pochi minuti dopo trasfusogli sangue ossicarbonico, senza slegarlo dal tavolo, gli si accosta alla bocca una canna di vetro da cui esce un getto di CO puro, avendo cura che contemporaneamente respiri ancora aria: l'animale non si agita, anzi è più tranquillo; polso 200, tremiti. Dopo sei minuti (alle ore 16,24), essendo passati 600 c.c. di ossido di carbonio, il cane pare addormentato; il polso è sempre frequentissimo (116). Il respiro diventa superficiale; permane il riflesso corneale. Si sospende, alle ore 16,30, l'inalazione d'ossido di carbonio, po

stacca l'animale, che giace inerte per 8 minuti; poi comincia a reagire agli stimoli. La pupilla è normale. Alle 16,53 il polso è disceso a 100; l'animale trema, ma è cosciente. Lo si rimette sul tavolo poco dopo per medicargli la ferita, da cui geme un poco di sangue (che allo spettroscopio si dimostra ossicarbonico); il cane si lagna, resiste, s'irrigidisce sulle zampe, abbaia. Cucita la ferita e lasciato a sè l'animale alle 17,10, si muove, cammina, ma appare stanco. Il giorno seguente è d'aspetto normale.

VII. — 22 *maggio*. Quest'esperienza fa seguito immediato alla V. Dieci minuti dopo trasfuso il sangue ossicarbonico, alle ore 11,50, introduco in una narice del cane, che è sempre legato per prendere la pressione, una canna di vetro, da cui esce un getto di ossido di carbonio puro sotto debole pressione. L'altra narice è libera. Allorchè si inizia l'insufflazione il polso è 166, regolare, il respiro 12, il tracciato respiratorio ben segnato; la pressione 100,3 mm. L'animale non reagisce al gas e continua in stato normale per più d'un minuto; allora rapidemente la pressione scende, e alle 11,51',40", cioè 1',40" dopo che inala l'ossido, scende a 62, mentre nulla è alterato nel ritmo nè nell'ampiezza del polso.

Raggiunto questo punto la pressione risale alquanto: si continua la insufflazione dell'ossido di carbonio: si osserva allora che il respiro tende a farsi debole e superficiale, mentre il polso è più raro è più ampio. Le alterazioni del respiro sono rapidissime e temendosi un arresto, alle 11,52',22" si sospende la inalazione. La pressione in questo momento è a 63 mm.

L'animale respira lentamente e debolmente aria pura, il polso torna al tracciato primiero; in capo a 2 minuti polso è 140, la pressione 74, il respiro 22.

Si riprende allora l'insufflazione die CO; nuova rapida discesa della pressione fine a 39; nuovo rallentarsi e amplificarsi del polso, nuovo indebolirsi del respiro. Quando, dopo 1',59", si allontana la canna dalla narice, il polso non batte più se non ogni 2 o 3 secondi e il respiro è quasi impercettibile. Liberato l'animale, in pochi secondi la pressione si rialza da 36 a 109, il cuore riprende a battere con maggiore frequenza; l'onda sanguigna à molto alta: fra gli estremi della diastole e della sistole nel tracciato è una distanza di 23 mm., mentre, a cuore normale, essa era di 3 a 4 mm. Il ritmo è ancora irregolare, come sono irregolari le pulsazioni rispetto all'ampiezza. Mentre il cuore accenna rapidamente a ristabilirsi, i disturbi restiratori sono più persistenti. Dopo 4 minuti che il cane ha respirato aria pura il tracciato del polso è eguale al primitivo normale, la frequenza è 122 e la pressione 129, ma il respiro è encora debole. Tuttavia non si è mai ricorso in tutta l'esperienza alla respirazione artificiale. Quando, terminata l'esperienza, l'animale si slega, appare stanchissimo, si accovaccia, rabbrividisce, ma respira sempre meglio. L'indomani era normale.

In questa esperienza è da notarsi che il cane sopportò per parecchi minuti l'inalazione di CO senza che insorgessero i rapidi e violenti disturbi respiratori e cardiaci che si osservano in casi consimili e con cani normali; che l'animale si riaveva tosto allontanato il veléno, e che perciò non morì ad onta della dose forte di gas respirato. I fenomeni tossici consistettero in un rallentarsi del respiro fino all'arresto; in un rallentarsi del polso che si :più ampio come quando è notevolmente diminuita la tensione vasale;

in un discendere rapido della pressione, la quale, tuttavia, raggiunto un limite minimo, risale nella eguale misura.

L'ossido di carbonio mostra di essere essenzialmente un veleno del centro respiratorio.

Riassumiamo ora i fatti fin qui esposti.

Nelle esperienze che ho riferito, le condizioni sono sempre tali che il sangue che circolava negli animali trasfusi conteneva il 60-70 % di carbossiemoglobina. Ora è noto che al momento in cui un animale che inala ossido di carbonio muore, la quantità di carbossiemoglobina che circola nel suo sangue è molto minore (Dreser), quantunque non sia ancora stata determinata con sicurezza.

Basterebbe questa sola circonstanza perchè sorgano legittimi dubbi sulla dottrina che interpreta l'avvelenamento per ossido di carbonio come una anossemia. Se un animale che si dissangua fino al limite ultimo raggiungibile, ed a cui si sostituisce sangue che non ha più ossiemoglobina, ma solo carbossiemoglobina, non muore, ciò dimostra che non è la mancanza di quella porzione di ossigeno che fu sostituita dall'ossido di carbonio che lo avrebbe ucciso.

È da notarsi che l'iniezione di sangue ossicarbonico fatta rapidamente per la giugulare non induce arresto del respiro, il quale anzi riprende allorchè si era sospeso. Mosso iniettando per le carotidi sotto forte pressione e senza precedente salasso(1) sangue ossicarbonico, vide prodursi una lieve pausa respiratoria. Mosso si è messo in condizioni diverse dalle mie e produsse una forte pletora iniettando ad un cane non salassato il quattordicesimo del peso del suo corpo in sangue; l'iniezione si fece nel moncone periferico delle carotidi. Ad onta di ciò il disturbo fu affatto passeggero poichè in brevissimo tempo il centro respiratorio riprese tutta la sua funzionalità; quando invece insufflò ossido di carbonio in trachea osservò un arresto permanente, accompagnato da una rapida discesa della pressione e da progressivo rallentamento del cuore. Anche qui, dunque, si conferma la regola che l'inalazione di ossido di carbonio induce la morte, mentre la trasfusione di sangue ossicarbonico è quasi innocua. È difficile che i pochi secondi durante i quali si inietta ossido di carbonio in trachea bastino a dare una anossemia pari a quella del sangue saturo di ossido di carbonio. Dopo 10″ dacchè insufflava CO nella trachea Mosso vide già arrestarsi i movimenti respiratori (1).

(1) Mosso: *La respioazione nelle gallerie*, p. 285.

(1) L. cit., p. 281.



La teoria della anossemia solleva dunque fiere obbiezioni, il cui peso s'accresce ancora se si considera il fatto della aumentata resistenza all'ossido di carbonio inalato in quegli animali che abbiano già in circolo un sangue saturo al 70 % di ossido di carbonio.

Come mai, se è l'asfissia che produre tutti i fenomeni dell'avvelenamento per CO, un unimale semiasfittico che si asfissia maggiormente, non muore o muore solo dopo dosi grandissime? Perchè non è dubbio che prolungando l'inalazione di CO si possa davvero uccidere un cane che sia stato trasfuso con sangue ossicarbonico e ucciderlo *per asfissia*. Quando proprio si caccia via tutto l'ossigeno dal sangue, la morte per asfissia deve venire. In questo caso, ma, a parer mio, solo in questo caso, l'avvelenamento per ossido di carbonio è un'asfissia.

Nei casi ordinari non lo si può provare. Con ciò non è detto che i disturbi che si hanno per l'inalazione di CO in dose tossica non abbiano affinità con quelli che si hanno nell'asfissia. Non è impossibile che la presenza di CO e privazione di ossigeno, *per meccanesimi e vie diverse*, operino allo stesso modo sul centro respiratorio e sul cuore; ma non è detto con ciò che il CO sia un gas indifferente e che solo agisca scacciando l'ossigeno dal sangue. Per non citare altri, il MARCACCI ha già sostenuto che esiste nell'ossido di carbonio un'azione specifica che si esercita direttamente da questo gas sulle vie respiratorie; i fenomeni della intossicazione sarebbero conseguenza di riflessi. Io non entro, per ora, in questo dibattito. Farò notare soltanto che i tracciati che BENEDICENTI e TREVES producono per provare che vi è nell'avvelenamento acuto per CO inalato un primitivo disturbo dovuto ad asfissia diretta del cuore, al quale tiene dietro l'alterazione del respiro, e l'inferirne che essi fanno che non può trattarsi perciò di fenomeni riflessi, non s'accorda con quanto mostra il Mosso nelle sue esperienze, nelle quali il respiro si arresta immediamente dopo applicato il veleno e prima che il cuore se ne risenta.

Se le alterazioni cardiache si hanno per diretta asfissia del cuore, perchè non si ebbero nella mia esperienza in cui ad un cane con sangue ossicarbonico facevo inalare ossido di carbonio? Questa esperienza è molto instruttiva. Verso la fine si scorgono chiari i fenomeni asfittici, che insorgono lenti, come è loro natura, trattandosi di azioni chimiche lenti per sè stesse. La reazione che si ha nell'animale dell'ultima esperienza quando gli si spinge ossido di carbonio nella narice è molto debole e non ha nulla a fare colle subite, violente, disordinate alterazioni conseguenti ad inalazioni di CO in animali sani, le quali hanno tutti i caratteri di fenomeni riflessi.

Constatata nelle precedenti esperienze la quasi innocuità del sangue saturo di ossido di carbonio introdotto nei vasi di un animale, rimane a cercarsi la causa di questo fenomeno. Essa risiede nella rapida eliminazione del gaz venefico dei polmoni, eliminazione che è anche accompagnata da una parziale ossidazipne del CO in CO_2.

Per i particolari relativi a questo argomento che io anche ho stadiato sperimentalmente rimando alla mia memoria gia citata (1); le conclusioni alle quali io sono giunto sono che il tessuto polmonare favorisce l'eliminazione dell'ossido di carbonio dal sangue, sia dissociando la emoglobina ossicarbonica, sia ossidando il CO; fatto che del resto sisultava già, ma meno chiaramente da esperienze di Grehant e di Montuoro, e da altre di Nicloux.

Io sono convinto che la dottrina della ossidabilità dell'ossido di carbonio possa ormai ritenersi assodata, ed ho discussi i risultati delle esperienze che tale ossidabilità chiaravano di non esistere; e ricordai come anche per l'acido ossalico si sia dimostrato che esso si ossida nell'organismo.

Recenti esperienze fatte in questo istituto dal Dr Babel e non ancora pubblicate dimostrano la rapidità grandissima colle quale il sangue trasfuso saturo di ossido di carbonio nel sistema vasale d'un cane, ridiventi normale; lo stesso fenomeno si avvera anche in un animale che respira aria inquinata di ossido di carbonio dopo aver avuto trasfusione di sangue saturo di questo gaz venefico. Se invece si considera un animale a sangue normale che viene messo in una atmosfera contenente ossido di carbonio, le condizioni mutano e si tende ad accumulare CO nel sangue fino a raggiungere uno stato di equilibrio fra la tensione di quello fissato nel sangue e quello esistente nell'aria respirata. Ma data la innocuità della carbossiemoglobina non può neppure in questo caso attribuirsi la intossicazione alla permanenza di una certa quantità di questo composto nel sangue.

Non è mio intento di esaminare qui il vero meccanismo della azione farmacologica dell'ossido di carbonio; il mio compito consisteva a distruggere la dottrina della anossemia, e credo di aver raggianto il mio intento. Aggiungerò ancora che se si considera il comportarsi di altri veleni gazzosi quali p. e. l'acido prussico e l'idrogeno fosforato, si trova una stretta analogia coll'ossido di carbonio, e in tutti questi casi la fissazione del veleno nel sangue, nella sua combinazione emoglobinica, appare come è realmente, un meccanismo di difesa, per cui si sottrae une parle del

(1) Sul comportamento dell'ossido di carbonio dell'organismo. Nota I di P. Giacosa. Atti della R. Acc. delle scienze di Torino vol. XXXVIII, 14 Giugno 1903.

veleno fissandolo e così se ne libera l'organismo. Tale meccanesmo agisce completamente soltanto nei casi in cui l'ossido di carbonio è presente nell' aria in piccolissime quantita, inferiori alla dose tossica o in quelli ni cui lo si introduce per altre vie che non siano quelle respiratorie. Non vorrei poi neppure che alla mia espressione : innocuità della carbossiemoglobina, si desse un significato assoluto, perchè non è impossibile che i disturbi gravi dell'avvelenamente cronico per ossido di carbonio provengano da questo composto circolante nel sangue. Problema questo da studiarsi separatamente, coll'injezione continuata di sangue ossicarbonico in uno stesso animale, come si sta facendo in questo istituto.

Versuch den erregenden Einfluss pharmakologischer Agentien objektiv nachzuweisen.

VON

PROF. Dr MED. H. DRESER,
(Elberfeld).

Die Aenderungen im Bewegungsdrange, welche bei unseren Versuchstieren manche das Zentralnervensystem und besonders die Psyche erregende Arzneimittel hervorrufen, unterliegen einstweilen ausschliesslich subjektiver Beobachtung. Sehr erwünscht wäre es, letztere durch ein objektives Registrierverfahren zu ergänzen, um den erregenden Effekt der Arzneiwirkung nach Intensität und Dauer in Zahlen fixieren zu können.

Die Messung des Sauerstoffverbrauchs ist allerdings ein äusserst empfindlicher Indikator selbst für solch geringe Steigerungen der Muskeltätigkeit, bei denen ein gröberer mechanischer Effekt nicht einmal deutlich sichtbar wird. Der beliebigen Anwendung dieser chemischen Methode steht aber die erforderliche Apparatur und eine gewisse Umständlichkeit der Messung erschwerend im Wege.

Dem in den folgenden Versuchen benutzten Registrierverfahren liegt die Tatsache zu Grunde, dass jede einigermassen lebhafte Bewegung des Versuchstieres eine Erschütterung der Unterlage hervorbringt; ein populäres Analogon ist der « federnde » Balken, der auch in einem teppichbelegten Zimmer den Durchgang einer Person z.B. durch das Klappern aufgestellter Nippesfiguren verrät. Dasselbe Prinzip, aber in entgegengesetzter Absicht benutzen die Seismometer für die Messung der vertikalen Komponente der Erdbebenstösse.

Mein Versuchstier befand sich vor und während der zu beobachtenden Arzneiwirkung in einem kreisrunden Käfig mit leichtem Holzboden und aus leichtem Drahtgeflecht konstruierten zylindrischer Wand, von solcher Höhe, dass das Tier sich völlig aufrichten konnte; dem Entweichen und



Herausspringen der Tiere, das beim Maximum der Erregung anfangs vorkam, beugte ein nach dem Einsetzen des Tieres aufzusetzendes, flach-konisches Dach aus Drahtgeflecht vor. Unter dem Boden des Käfigs waren 3 im Winkel von 120° divergirende Holzspangen horizontal angebracht, die etwa 15 cm. länger als der Radius des Bodens die Aufhängungen für 3 oberhalb des Käfigdaches sich vereinigende Drähte trugen, mittelst deren der Käfig am unteren Ende einer von der Decke des Zimmers herab-hängenden Spiralfeder vertikal auf und ab schwebte. Die Registrierung der vom Tier durch seine Bewegungen verursachten Auf- oder Abwärts-schwingungen des Käfigs geschah durch das Zählwerk einer ausrangirten Gasuhr; ein von der Unterseite des Käfigbodens herabhängender Bindfaden übertrug die Vertikalschwingungen auf die Antriebaxe des Zählwerks; er war mit soviel Gewicht gespannt, dass er ausreichende Reibung hatte, um das Zählwerk mitzunehmen. Da die Zählwerksaxe sich stets in derselben Richtung drehen muss, durfte nur die Aufwärts- oder die Abwärtsschwingung des Käfigs die Axe mitnehmen; dafür war in der Weise gesorgt, dass eine dünne, platte Feder, die auf der Axe fest ange-lötet ist, sich sanft an die in einer Richtung keilförmig geschnittenen Kronrad-Zähne einer locker um die Zählaxe drehbaren Scheibe anlegt; die andere Seite der Scheibe trägt eine kleine Metallrolle mit zirculärer Kerbe zur Aufnahme der darumgeschlungenen, durch das Gewicht gespannten, am Käfigboden befestigten Schnur. Die einseitig keilförmig geschnittenen Zähne lassen bei der Bewegung in der einen Richtung die an der Zählaxe befestigte Feder über sich weggleiten, weil die Zählaxe auf ihrer anderen Seite ein Zahnrad mit Sperrvorrichtung trägt, das die Rückwärtsdrehung verhindert. Bei der Drehung in entgegengesetzter Richtung wird aber das Zählwerk weiter vorwärts bewegt. Jede einiger-massen kräftige Bewegung des Tieres, z. B. Erheben von der Unterlage, selbst bloss brüskes Heben des Kopfes bei einem schweren Kaninchen oder die Erschütterug des Körpers durch Niessen bringen den suspendierten Käfig zum Schwingen.

Besonders hochgradige psychische Erregungen ruft das Apomorphin an Kaninchen und das Diacetylmorphin an Katzen hervor.

Zur Aufstellung der Versuchsprotokolle wurde meist alle 5 Minuten der Stand des Zählwerks abgelesen und notirt; um die Beobachtungs-ergebnisse in Diagrammen darzustellen, wurden auf Millimeterquadratnetz-papier die Minute als Einheit auf der Zeitabscisse gleich 1 Millimeter und als Ordinatenhöhe 1/5, das Mittel der in den betreffenden 5 Minuten registrierten Tourenzahl aufgetragen, wobei eine ganze Tour gleich

10 Millimeter Höhe gewählt wurde. 10 cm. vertikale Verschiebung des Käfigs entsprachen 1,4 Einheiten des Zählwerks; eine ganze Tour des Einer-Zählrades (-10 Einheiten) entspricht rund 70 cm. Weglänge in einer Richtung. Folgendes Beispiel soll dem Leser das Zustandekommen eines Versuchsprotokolls nebst dem daraus konstruierten Diagramm vorführen. (Siehe Tafel I. Fig. VI.)

Graues Kaninchen, 3250 gr.		Tourenzahl	Min.	pro Min.
3 h. 25′	19146,0			
3 h. 30′	51,0	5,0	5	1,0
3 h. 35′		0	5	0,0
3 h. 40′	54,5	3,5	5	0,7
3 h. 45′	55,5	1,0	5	0,2
3 h. 50′	58,0	3,0	5	0,6
3 h. 55′		0,0	5	0,0
4 h. 10′	61,0	3	15	0,2
4 h. 13′	0,0025	Apomorph. HCl (subkut).		
4 h. 13′	162,0			
4 h. 15′	163,0	1,0	2	0,5
4 h. 20′	170,0	7,0	5	1,4
4 h. 25′	190,0	20,0	5	4,0
4 h. 30′	233,0	43,0	5	8,6
4 h. 35′	275,0	42,0	5	8,4
4 h. 40′	293,0	18,0	5	3,6
4 h. 45′	322,	29,0	5	5,8
4 h. 50′	349,	27,0	5	5,4
4 h. 55′	366,	17,0	5	3,4
5 h.	377,	11,0	5	2,2
5 h. 5′	381,	4,0	5	0,8
5 h. 10′	384,	3,0	5	0,6
5 h. 15′		0,0	5	0,0
5 h. 20′		0,0	5	0,0

Im folgenden gebe ich nicht die Zahlen der Versuchsprotokolle selbst wieder, sondern die daraus konstruierten Diagramme, da diese viel anschaulicher sind und die aus den Versuchen zu ziehenden Schlüsse sich daran gewissermaassen von selbst ablesen lassen. Betrachten wir zunächst die am Kaninchen durch Apomorphin bewirkten Erregungszustände, so erweist sich der Vergleich derselben Dosen (stets subkutan) an demselben Tier besonders lehrreich. Die Diagramme zeigen uns nämlich, dass *zu verschiedenen Zeiten dasselbe Individuum auf dieselbe Giftdosis ganz verschieden stark reagiert.* Besonders deutlich tritt dies an den Kaninchen A und C

hervor, während Kaninchen B relativ am gleichmässigsten reagierte. Es war mir sehr überrasschend, dass ausser der wohlbekannten verschiedenen Empfänglichkeit verschiedener Individuen sogar bei dem Einzel-Individuum solche grosse temporäre Verschiedenheiten möglich sind. Auf die menschliche Therapie übertragen, besagt dieses Resultat, dass der Arzt selbst dann, wenn er den Effekt einer bestimmten Arzneidosis bei demselben Patienten schon einmal beobachtet hat, er dennoch im Wiederholungsfalle von einer von der früheren vielleicht recht verschiedenen Wirkung überrascht werden kann.

Das Apomorphin verliert durch Anlagerung von Halogenmethyl, wobei es in die quarternäre Ammoniumbase übergeführt wird, diese erregende Wirkung auf die Grosshirnrinde des Kaninchens vollständig.(1)

Da die Versuchsprotokolle und Diagramme wegen der Unwirksamkeit keine anderen als die geringfügigen normalen Bewegungen zeigten, ist eine Wiedergabe überflüssig.

Das Bromäthylat des Apomorphins befindet sich bekanntlich seit einiger Zeit unter den Namen « Euporphin » im Handel; mit diesem Produkt stellte ich auch meine Versuche an. Ausser der das Grosshirn erregenden Wirkung beim Kaninchen ist bei den Warmblütern, welche erbrechen können, auch die zentrale Brechwirkung des Apomorphins durch die Methylierung verloren gegangen. Von den peripheren Wirkungen des Apormorphins, Lähmung der quergestreiften Skeletmuskeln und des Herzmuskels, gibt es keine, die einer therapeutischen Anwendung fähig wäre. Die Vermehrung der Schleimsekretion zwecks Erleichterung der Expektoration bei Lungenkrankheiten ist nach SCHMIEDEBERG's Arzneimittellehre die Folge des nauseosen Zustandes, nicht aber direkte Wirkung des Brechmittels selbst. Da Apomorphinium aber nicht mehr brechenerregend wirkt, so fehlt seinen Salzen die « raison d'être » für die medizinische Anwendung.

---

(1) Bereits im Jahre 1869 hat FRASER in Edinburg an dem Beispiel des Atropins experimentell gezeigt, das durch die Anlagerung von Jodmethyl in dem Atropinium die Wirkung des Atropins auf des Zentralnervensystem völlig aufgehoben ist, unter Erhaltung der « peripheren » Wirkungen. Das von FRASER benutzte sehr zerfliessliche Sulfat des Methylatropiniums taugte wegen seiner Zerfliesslichkeit für die medizinische Verwendung gar nicht; direkt hinderlich war aber die FRASER'sche vergleichende Giftigkeitsberechnung des tertiären Atropins mit dem quarternären Atropinium, welche den fundamentalen Unterschied des tertiären Alkaloids bei Tier und Mensch total ausser Acht liess. Durch die Darstellung des nicht zerfliesslichen Methylnitrats des Atropins, des « Eumydrin », haben die Farbenfabriken vorm. Bayer diese seit 1869 mögliche Verbesserung des Atropins für medizinische Zwecke erst realisiert.

Aehnliche psychische Erregungssymptome wie das Apomorphin an Kaninchen rufen die *Azetylderivate des Morphins an Katzen* hervor, wie die folgenden Diagramme zeigen.

Bekanntlich giebt es zwei Monazetylmorphine, das eine am Phenolhydroxyl des Morphins substituierte, wirkte übereinstimmend in mehreren Vergleichsversuchen an denselben Katzen weniger intensiv als das am Alkoholhydroxyl substituierte. Das als « Heroin » medizinisch verwendete Diazetylmorhin wirkte meist weniger intensiv als das Monoazetylmorphin mit freiem Phenolhydroxyl, erkennbar an der Blaufärbung mit Eisenchlorid.

Da auf salzsaures Morphin und auf Kodeïnphosphat die Katzen so träge im Käfig liegen, wie sie es normal tun, hat die Wiedergabe der betreffenden Diagramme keinen Zweck. Merkwürdiger Weise war aber auch das Azetylkodein, bei dem Azetyl nur in der Alkoholhydroxylgruppe substituieren kann, selbst bis zu 0,01 gr. und mehr völlig wirkungslos. Bekanntlich war das am Alkoholhydroxyl substituierte Monoazetylmorphin gerade das allerwirksamste. Die Substitution des Phenolwasserstoffs durch Methyl unterdrückt offenbar ganz die beim Morphin so wirksame Hydroxylierung am Alkoholhydroxyl. In Analogie zum Euporphin oder Apomorphinium-brommethylat untersuchte ich auch das Jodmethyladditionsprodukt des Diazetylmorphins oder Heroins; die stark erregenden Wirkungen des Heroins auf das Katzengrosshirn wurden bei dem Jodmethylat des Heroins total vermisst. Die Azetylprodukte und das Salz der Heroiniumbase verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Dr O. Bonhöffer.

Das überraschendste Ergebnis war der Nachweis, dass am selben Tier und bei denselben Dosen des Medikamentes die nach obiger Methode registrierten psychischen Erregungszustände solch erhebliche Verschiedenheiten aufweisen, für die nur eine temporär wechselnde Disposition der Versuchstiere angenommen werden kann.

TAFEL I.

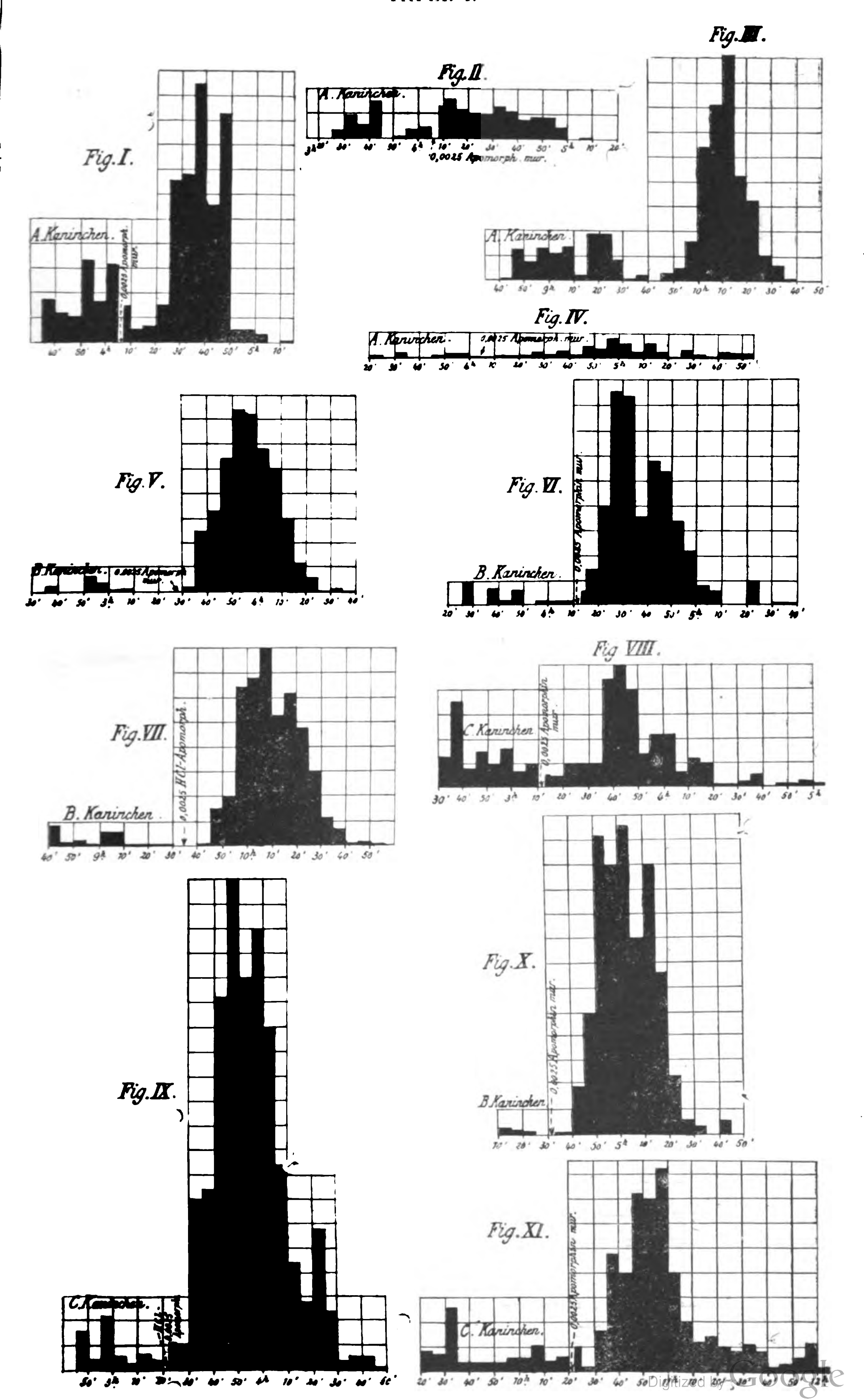


Fig. I.
A. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. II.
A. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. III.
A. Kaninchen.
Fig. IV.
A. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. V.
B. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. VI.
B. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. VII.
B. Kaninchen.
0,0025 HCl-Apomorph.
Fig. VIII.
C. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. IX.
C. Kaninchen.
Fig. X.
B. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.
Fig. XI.
C. Kaninchen.
0,0025 Apomorph. mur.

TAFEL II.

Fig. 1.

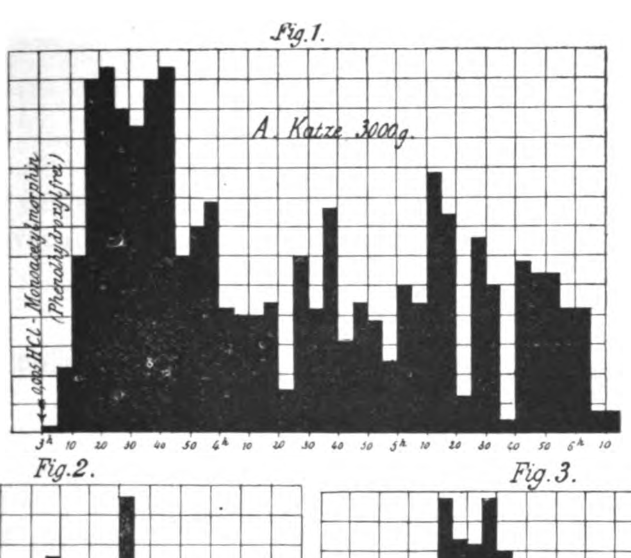


Fig. 2.

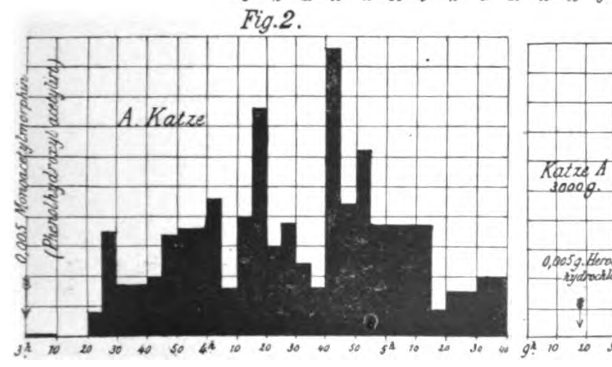


Fig. 3.

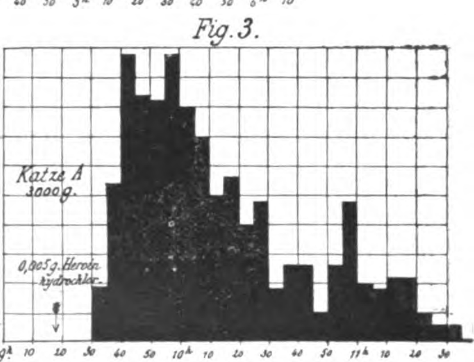


Fig. 4.

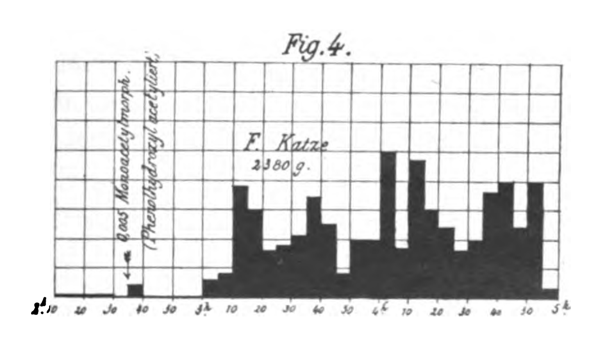
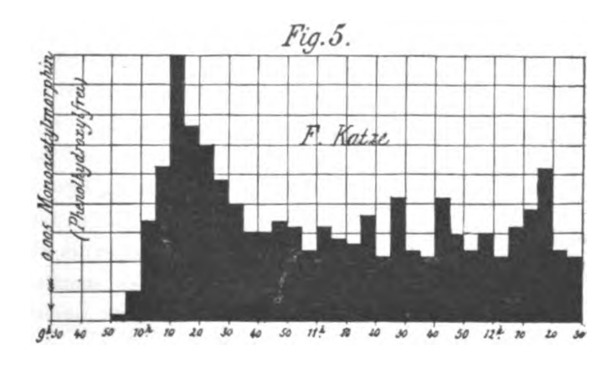


Fig. 5.



Arbeit aus dem « Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie » der Universität Gent. Direktor : Prof. J. F. Heymans.

37. Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Blutkreislauf des Menschen (1).

von

Dr med. MARTIN KOCHMANN,
I. Assistenten des Institutes.

In einer früher erschienenen Abhandlung (2) war der Versuch unternommen worden, den Einfluss des Aethylalkohols auf die Zirkulation des Warmblüters klarzulegen. Das Ergebnis meiner damaligen Untersuchungen darf wohl, weil zum Verständnis des Folgenden erforderlich, noch einmal kurz skizziert werden. Der Alkohol übt auf das nach der Methode Langendorffs isolierte Warmblüterherz in geringer Konzentration (0,3 % in verdünntem, 2 % in unverdünntem Blute) keine sichtbare Wirkung aus, weder eine günstige, noch eine schädliche (3). Oberhalb

(1) Eine Mitteilung der Ergebnisse dieser Untersuchungen ist bereits in der Deutschen medizinischen Wochenschrift, No 24, 1905, erschienen.

(2) *Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*. Arch. internation. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1904, Bd. XIII, S. 329.

(3) In einer kürzlich im Archiv f. exp. Path. und Pharmakol., 1905. Bd. 51, S. 459, erschienenen Arbeit : *Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*, kommt O. Loeb zu etwas anderen Resultaten. Er findet nämlich, dass der Alkohol in Konzentrationen von 0,16—0,3 % eine kleine Vergrösserung der Systole des isolierten Herzens der Katze, sowie eine geringe Beschleunigung des Herzschlages hervorrufen könne. Unter 11 Versuchen waren diese Erscheinungen aber nur drei Mal mit Sicherheit zu konstatieren, drei weitere Versuche lieferten ein zweifelhaftes Ergebnis, ein Versuch war gänzlich negativ, und in den anderen waren die Ergebnisse durch Nebenumstände getrübt. Auch ich habe einmal am isolierten Katzenherzen eine geringe Pulsbeschleunigung wahrnehmen können, am isolierten Hundeherzen war etwas derartiges nie zu beobachten. Auch meine Versuche am nach der Methode Bock-Hering isolierten

dieser Konzentration jedoch ist immer eine Schädigung des isolierten Warmblüterherzens zu konstatieren. Am Tiere *in toto* bringt Alkohol bei einmaliger intravenöser Darreichung eine deutliche, wenn auch verhältnismässig schnell vorübergehende Blutdrucksteigerung hervor, welche auf einer Vasokonstriktion im Gebiet des Splanchnikus beruht, während die Gefässe in der Peripherie und die der Brusthöhle sich an der Gefässverengerung nicht beteiligen, sondern vielmehr erschlaffen. Durch diese eigentümlichen Verhältnisse kommt es zu einer besseren Durchblutung des Herzmuskels, welcher infolgedessen zu grösserer Tätigkeit angeregt wird.

Durch einige orientierende Versuche war es auch schon wahrscheinlich gemacht worden, dass sich die am Tier gewonnenen Resultate auf den Menschen übertragen liessen. Diese Untersuchungen am Menschen sind nunmehr wesentlich erweitert worden, um die Wahrscheinlichkeit zur Gewissheit werden zu lassen.

Bevor auf diese eigenen Versuche eingegangen wird, möge hier ganz kurz die einschlägige Literatur Erwähnung finden.

Von jeher erfreuten sich die Veränderungen des Pulses der Aufmerksamkeit der klinischen Beobachter, welche den Einfluss des Alkohols am Menschen studierten. Doch leider sind die Ansichten der Autoren, wie immer, wenn es sich um eine Wirkung des Alkohols handelt, recht widersprechend. Die einen behaupten, dass die *Pulsfrequenz* unter Alkoholwirkung zunehme, SCHMIEDEBERG (1) ist geneigt anzunehmen, dass diese Zunahme von der Umgebung abhängig sei, in welcher der Alkohol aufgenommen wird Andere wieder geben an, dass die Pulsfrequenz im Wesentlichen dieselbe bleibe (WENDELSTADT) (2). Schliesslich hat VON JAKSCH (3) bei seinen Untersuchungen gefunden, dass die Pulsfrequenz unter Alkoholeinfluss meistens heruntergehe.

Ueber die Veränderungen, welche mit der *Qualität* des Pulses vor

---

Kaninchenherzen zeigten, selbst auf die kleinsten Dosen Alkohols, weder eine Zunahme der Kontraktionsgrosse des Herzmuskels, noch eine Beschleunigung des Rythmus. Infolgedessen dürfte meine oben aufgestellte Behauptung, der Alkohol übe in geringer Konzentration weder eine gunstige noch eine schädliche Wirkung auf das isolierte Warmbluterherz aus, im *allgemeinen* zu Recht bestehen.

(1) SCHMIEDEBERG, O.: *Grundriss der Arzneimittellehre und Toxikologie.* Leipzig. 1904, 4. Auflage.

(2) WENDELSTADT, H.: *Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Atmung des Menschen.* Arch. f. die ges. Physiologie, 1890, Bd. 76, S. 233.

(3) v. JAKSCH: *Der Weingeist als Heilmittel.* Verhandlungen des VII. Kongresses f. inn. Med., Wiesbaden, 1888.

sich gehen, sind die Meinungen weniger geteilt. Beinahe alle Autoren berichten, dass der Puls nach Aufnahme von Alkohol oder alkoholischen Getränken voller, kräftiger und schnellernder werde. Gleichwohl ist auch diese Ansicht nicht unwidersprochen geblieben. So geben von der Mühll und Jaquet (1) an, dass sich auf kleine Alkoholgaben der Puls auch qualitativ nicht ändere. Jedoch haben diese Autoren ihre Untersuchungen erst eine Stunde nach der Alkoholzufuhr begonnen, zu einer Zeit also, zu welcher, wie wir später sehen werden, die Alkoholwirkung auf den Blutkreislauf für gewöhnlich schon wieder verschwunden ist.

Vielleicht am übereinstimmendsten sind die Beobachtungen über die Erweiterung der peripheren Gefässe nach Alkoholaufnahme, was sich in subjektivem Hitzegefühl, vermehrter Schweissekretion und Rötung der Haut und des Gesichtes kund giebt. Auch die thermometrischen Messungen, welche besonders von der Binz'schen Schule (2) angestellt worden sind, sprechen unzweifelhaft für diese Angabe. Es wurde nämlich durch diese Untersuchungen festgestellt, dass unter Alkoholeinfluss die Temperatur der Haut zunehme, die des Mastdarmes aber eine Verringerung erfahre.

In den letzten Jahren wurden auch die Veränderungen des Blutdrucks des Menschen unter Einfluss des Alkohols eingehender studiert. Doch sind die Untersuchungen über diesen Gegenstand immerhin noch spärlich. Soweit ich Angaben in der Literatur finden konnte, existieren hierüber Arbeiten von Weissenfeld (3), welcher unter der Leitung von Binz seine Untersuchungen anstellte, von Swientochowski (4) und von Schüle (5). Ausserdem habe ich in meiner früheren Arbeit (l. c.) schon ein Protokollbeispiel meiner Versuche am Menschen gegeben. Weissenfeld fand, dass Dosen von 50—75 c.c. alten Xereswcins mit einem Alkoholgehalt von ungefähr 13,5 % den Blutdruck um 15-60 mm. Hg erhöhen. Die Versuche wurden mit dem v. Basch'schen Sphygmomanometer angestellt. Schüle

(1) v. d. Mühll und Jaquet: *Zur pharmakologischen Wirkung des Alkohols.* Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte, 1891, Bd. 21.

(2) Binz, C.: *Die Wirkung des Alkohols auf die Temperatur des gesunden Menschen.* Virchow's Arch., Bd. 53, 1871, S. 529, und andere Arbeiten.

(3) Weissenfeld, J.: *Der Wein als Erregungsmittel beim Menschen.* Inaugur.-Diss., Bonn, 1898, und Arch. f. d. ges. Physiol., 1898, Bd. 71, S. 60.

(4) Swientochowski, J.: *Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Blutcirculation.* Zeitschrift f. klin. Med. 1902, Bd. 46, S. 284.

(5) Schüle: *Ueber Blutdruckmessungen mit dem Tonometer von Gärtner.* Berlin. klin. Wochenschrift, 1900, Bd. 33, S. 776.

dagegen konstatierte, allerdings wurden nur wenige Versuche mit Alkohol vorgenommen, nach grösseren Dosen von Xereswein oder Kognak eine Senkung des Blutdrucks. Die Messungen wurden mit Hülfe des Gärtnerschen Tonometers ausgeführt. Leider hat SCHÜLE die Dosen, welche er gab, nicht näher bezeichnet. In der Arbeit von SWIENTOCHOWSKI findet man die Angabe, dass der Alkohol eine Senkung des Blutdrucks zur Folge habe. Die Dosen, welche der Verfasser seiner Versuchspersonen gab, waren ausserordentlich grosse, 50—100 c.c. ja sogar 150 c.c. 50 % Alkohols. Nur in zwei Fällen sah SWIENTOCHOWSKI trotz dieser ungewöhnlich hohen Gaben eine geringe Blutdrucksteigerung eintreten.

Auch hier also stehen sich die Ansichten eigentlich diametral gegenüber. Doch glaube ich später zeigen zu können, dass die widersprechenden Meinungen nicht gänzlich einvereinbar sind; die engegengesetzten Versuchsergebnisse lassen sich vielmehr zwanglos aus den verschiedenen Alkoholgaben erklären, welche bei den Versuchen gegeben wurden.

Die Schlussfolgerungen, welche die einzelnen Untersucher aus ihren Beobachtungen ziehen, sind natürlich ebenso von einander abweichend wie die Ergebnisse ihrer Experimente.

Meine eigenen Versuche, die Alkoholwirkung auf den Blutkreislauf des Menschen betreffend, zerfallen in drei verschiedene Gruppen. Die erste derselbe beschäftigt sich mit den Veränderungen, welche der *Blutdruck* nach Alkoholaufnahme erfährt, die zweite mit den *Veränderungen des Pulses*, und in einer dritten Versuchsreihe endlich wird es unternommen werden, auch das *Herz* in den Kreis pharmakologischer Untersuchungen zu ziehen.

Zunächst einige Worte über die Versuchsbedingungen! Den eigentlichen Experimenten ging immer eine genaue Untersuchung der Versuchspersonen voraus, nachdem eine eingehende Anamnese erhoben worden war, wobei besonderes Gewicht darauf gelegt wurde, zu erfahren, wieviel und in welcher Form Alkohol von den Versuchspersonen täglich aufgenommen wird. Die Versuche fanden in einem geräumigen, luftigen Zimmer statt, das jeder Innenaustattung entbehrte, im Winter genügend geheizt war und in einem besonderen Flügel unseres Institutes fern von allem Geräusch der Strasse lag. Es versteht sich von selbst, dass bei den Untersuchungen ebenfails jedes Geräusch vermieden wurde, das sich eben irgendwie vermeiden liess. Eine Verdunklung des Zimmers haben wir nicht vorgenommen, weil dies die Beobachtung des Experimentes hätte hindern konnen. Ausserdem aber wollten wir auch vermeiden, dass die Versuchspersonen in Schlaf verfielen, was sich selbst im hellen Zimmer nach Alkoholaufnahme nicht immer hintanhalten liess.

Bei der Mehrzahl der Versuche befanden sich die Versuchspersonen in sitzender Stellung in einem mit Armlehnen versehenen, gepolsterten Sessel, in einigen anderen Versuchen jedoch lagen die Patienten anf einem sogenannten « Schiffsstuhl » lang ausgestreckt. Dem eigentlichen Versuch ging immer ein Vorversuch voran, um die Leute mit der Anordnung des Experimentes vertraut zu machen. Es braucht kaum noch hervorgehoben zu werden, dass während des Versuches selbst nicht gesprochen wurde, was auch in der Tat leicht durchführbar war, da die Patienten schon alle nötigen Anweisungen im Vorversuch empfangen hatten. Auf diese Weise wurde nach Möglichkeit alles ausgeschaltet, was während des Experimentes die Kreislaufsphänomene irgendwie beeinträchtigen konnte.

Blutdruckveränderungen nach Alkoholaufnahme.

Diese Versuche wurden mit Hülfe des Gärtnerschen Tonometers und des Riva-Rocci'schen Apparates vorgenommen. Es versteht sich von selbst, dass die Erfahrungen, welche bisher in Bezug auf die Handhabung und die Genauigkeit der mit diesen Apparaten erzielten Resultate gesammelt worden sind, sorgfältige Beobachtung fanden. Ueber die Blutdruckmessungen mittels des Gärtnerschen Tonometers sind wir im Wesentlichen den Angaben Martin's(1) gefolgt, die sich eigentlich im grossen ganzen mit denen Gärtner's(2) selbst decken. Bei den Messungen mit Hülfe des Apparates von Riva-Rocci haben wir uns nicht des von Recklinghausen (3) empfohlenen breiten Schlauches bedient, sondern haben einen solchen von 5,5 cm. Durchmesser angewandt, einmal weil es uns hauptsächlich nur auf relative Zahlen, auf Vergleichswerte, vor und nach der Alkoholaufnahme ankam, und dann weil Sahli (4) in einer kürzlich erschienenen Arbeit über das absolute Sphygmogramm den schmaleren Schlauch den breiteren Modellen auf Grund theoretischer Ueberlegungen vorzieht. Die Ergebnisse der Messungen mit Hülfe des Riva-Rocci'schen und des

(1) Martin, A. : *Technisches über das* Riva-Rocci'*schen Sphygmomanometer und* Gärtner'*s Tonometer*. Münchner med. Wochenschrift, 1900. S. 1021 und 1072.

(2) Gärtner, G. : *Ueber einen neuen Blutdruckmesser*. Wien. klin. Wochenschrift, 1899, S. 30 und 45 ; *Ueber das Tonometer*. Münchner med. Wochenschrift, 1900. N° 35. S. 1195.

(3) von Recklinghausen, H. : *Ueber Blutdruckmessungen beim Menschen*. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 46, S. 78.

(4) Sahli : *Ueber das absolute Sphygmogramm und seine klinische Bedeutung nebst kritischen Bemerkungen über einige sphygmomanometrische Arbeiten*. Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. *LXXXI* 5 und 6, S. 493.



Gärtnerschen Apparates stimmen mit einander überein; vielleicht dass die Handhabung des ersteren etwas umständlicher ist, und das Tastgefühl für die feinen Differenzen des « gerade noch Vorhandenseins und des eben Verschwindens » des Pulses sich bei oftmaliger Wiederholung der Messung allmählich abstumpft und man auf diese Weise im Verlauf des Experiments etwas zu niedrige Werte erhalten könnte.

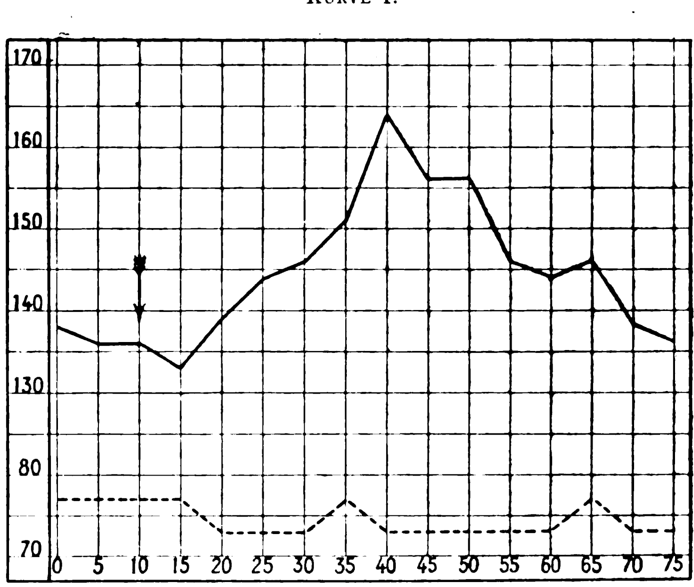
In dem sogenannten Vorversuch wurde auch öfters festgestellt, dass sich unter den angebenen Versuchsbedingungen der Blutdruck in den weitaus meisten Fällen mehr als eine Stunde absolut konstant halten lässt. Nur wenn die Versuchspersonen wirklich einschlafen, kann es vorkommen, dass der Blutdruck im Laufe des Versuchs unter den Anfangsdruck sinkt. Jedem Blutdruckversuch ging immer eine Ruhepause von 1/4 Stunde Dauer voraus, dann wurden gewöhnlich mindestens drei Messungen in Abständen von 5 Minuten vorgenommen. Nunmehr nahmen die Versuchspersonen den Alkohol zu sich und die Messungen wurden weiter in Abständen von 5 bezw. 10 Minuten fortgesetzt. Nicht unwichtig erscheint es, dass die Versuchspersonen vorher Kot und Urin entleeren, damit während des Versuchs keinerlei Sensationen von seiten der Blase oder des Mastdarms eine Veränderung des Blutdrucks verursachen.

Die Alkoholmengen, welche wir den Versuchspersonen darreichten, waren recht wechselnd. Es kamen Konzentrationen von 10-50 % in den verschiedensten Mengen zur Anwendung, 40—100 c.c Der Alkohol wurde dabei entweder in Form von verdünntem reinem Alkohol oder in Form von Portwein mit einem Alkoholgehalt von 18 % dargereicht.

Die Ergebnisse, welche wir bei unseren Versuchen, den Blutdruck betreffend, erhielten, sind im einzelnen aus den beigegebenen Protokollbeispielen zu ersehen. Es zeigt sich, dass die verschiedenen Dosen des Alkohols von entscheidendem Einfluss auf die Wirkung desselben sind. Das ist eine Tatsache, welcher die Mehrzahl der Autoren bisher zu wenig Bedeutung beigelegt hat. Auch scheint sich aus meinen Versuchen mit Sicherheit zu ergeben, dass es nicht gleichgültig ist, ob dieselben an Personen vorgenommen werden, welche an Alkohol gewöhnt sind oder nicht Ganz allgemein gesprochen zeigt es sich, dass *kleine* Dosen von Alkohol eine Blutdrucksteigerung um 5, in den meisten Fällen um 15 mm. Hg hervorrufen, aber es kommen auch Blutdrucksteigerungen von 25, ja 30 und 35 mm. Hg zu stande. Die Blutdrucksteigerung erscheint ungefähr 20 Minuten, manchmal erst 30 Minuten nach der Alkoholaufnahme. *Mittlere* Dosen bewirken zunächst eine kleine Blutdrucksteigerung und dann eine geringe Senkung von 5—10 mm. Hg

unter die Norm. *Grosse* Dosen, besonders in hohen Konzentrationen, rufen eine Senkung des Blutdrucks um 10 mm. Hg hervor. Allerdings haben wir nie höhere Gaben als 90—100 c.c. 50 % Alkohols gegeben. Die Alkoholwirkung, welche, wie eben gesagt, schon nach 20—30 Minuten ihr Maximum erreicht hat, klingt allmählich wieder ab und ist bei den von uns angewandten Mengen nach 60, höchstens nach

KURVE I.



↓ bezeichnet die Alkoholaufnahme (40 c.c. 18 %-igen Portweins); die obere Linie den Blutdruck; die untere gebrochene die Pulszahl. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten angegeben.

75—80 Minuten wieder verschwunden. Ob die Alkoholwirkung schon nach 20 Minuten oder etwas später ihr Maximum erreicht, scheint davon abzuhängen, ob der Alkohol auf nüchternen oder gefüllten Magen eingenommen wird. In letzterem Falle ist natürlicherweise die Resorption und dadurch auch die Wirkung etwas gegen die Norm verzögert.

Es ist nun die Frage, was wir unter kleinen, grossen und mittleren Dosen verstehen. Kleine Dosen sind nun nach unserer Auffassung bei Leuten, welche einem sehr mässigen Alkoholgenuss ergeben sind, 40—60 c.c. 10 % oder 40—50 c.c. 18—20 % Alkohol. Als mittlere Gaben muss man bei solchen Personen 60—80 c.c. 20 % oder 50—60 c.c. 30 % Alkohols betrachten, als grosse Dosen müssen schon Gaben von 50 c.c. 50 % Alkohols angesehen werden. Wie man aus den Zahlen ersieht, spielen

die Konzentrationen des Alkohols eine gewisse Rolle in der Wirkung, was auch schon aus früheren Beobachtungen hervorgeht. Ferner ist es uns immer auffallend gewesen, dass wir bei abstinenten oder nahezu vollkommen abstinenten Versuchspersonen die grössten Blutdrucksteigerungen beobachten konnten. (S. Protokoll I.) Bei Alkoholgewöhnten waren immer grössere Dosen nötig als bei Enthaltsamen, um eine Erhöhung des Blutdrucks zu bewirken. So sind Dosen, welche bei einem Abstinenten schon eine Blutdrucksteigerung hervorrufen, bei einem mässigen Alkoholiker ohne jede Wirkung. Um auch suggestive Einflüsse auszuschliessen, wurde in zwei Versuchen der Alkohol den Versuchspersonen ohne ihr Wissen verabreicht, indem der Geschmack des 18 % Alkohols durch Sir. corticis aurentii verdeckt wurde. Die Ergebnisse waren dieselben wie vorher. (Protokollbeispiel N° X.)

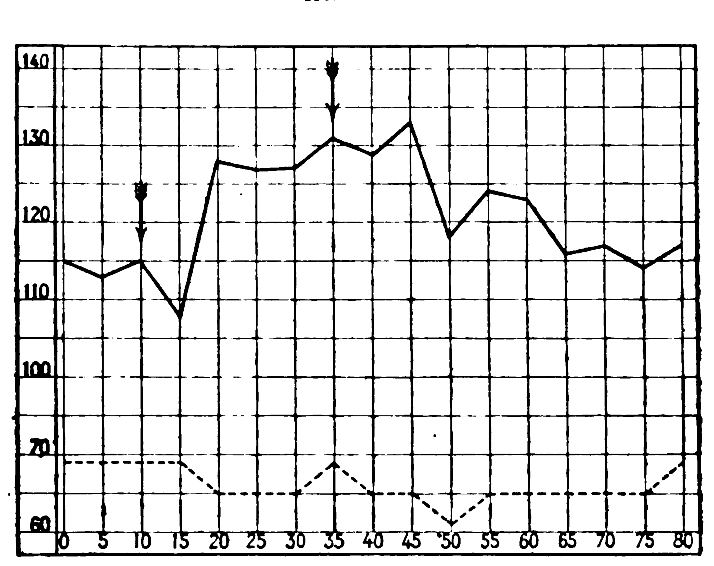
Aus den angeführten Tatsachen ergiebt sich auch, wie die verschiedenen Versuchsergebnisse der einzelnen Autoren zu erklären sind. WEISSENFELD, welcher seinen Versuchspersonen 50—75 c.c. 13,5 % Xereswein gab, sah eine Blutdrucksteigerung eintreten, und SWIENTOCHOWSKI, welcher Gaben von 50—100, ja 150 c.c. mit einem Alkoholgehalt von 50 % verabreichte, konnte natürlich nur eine Blutdrucksenkung wahrnehmen. Immerhin ist jedoch auch bei den Versuchen SWIENTOCHOWSKI's trotz der enormen Alkoholgaben in zwei Fällen eine kleine Steigerung des Druckes wahrzunehmen; einen dieser Fälle bezeichnet der Verfasser als Alkoholisten. Die Dosen, welche SWIENTOCHOWSKI gereicht hat, müssen als ganz hohe bezeichnet werden, wenn man sich vorstellt, dass 100 c.c. 50 % Alkohols etwa 1/2 Liter Rotwein auf einmal getrunken entsprechen würden, ohne dass dabei die hohe Konzentration berücksichtigt wird. Das sind Gaben, welche am Krankenbett kaum zur Anwendung kommen dürften. Jedenfalls ist es unzulässig aus Symptomen, welche solche hohe Alkoholmengen hervorrufen, allgemeine Schlüsse auf die Wirkung des Alkohols ziehen zu wollen, wie dies SWIENTOCHOWSKI tut.

Es soll übrigens nicht verschwiegen werden, dass man hier und da nach kleinen Dosen selbst bei sehr wenig Alkoholgewohnten eine Blutdrucksteigerung nicht beobachten kann. Immerhin müssen solche Fälle nach unseren Erfahrungen als *sehr seltene* Ausnahmen bezeichnet werden. (S. Protokoll II.)

Es wurden auch einige Versuche angestellt, um die Frage zu beantworten, welchen Einfluss eine *mehrmalige* Alkoholdarreichung auf den Blutdruck ausübe. Dabei fanden wir, dass eine zweite Alkoholdose zur Zeit der grössten Erhebung des Blutdrucks gegeben, diesen länger als

gewöhnlich hoch halten kann, ja ihn sogar vielleicht noch um mehrere mm. Quecksilber zu steigern vermag. (Siehe Protokoll XIV und die folgende Kurve II.)

KURVE II.



↓ bezeichnet die Alkoholaufnahme (50 c.c. 10 % Alkohols); die obere Linie stellt den Blutdruck dar, die untere die Pulsfrequenz. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten angegeben.

In zwei anderen Fällen wurden ganz kleine Alkoholdosen in Abständen von 1/2 Stunde verabreicht und dies 3 Stunden lang fortgesetzt. Es zeigte sich auch hier, dass die Blutdrucksteigerung die ganze Zeit über anhielt, und erst wieder ungefähr 3/4 Stunden nach der letzten Alkoholaufnahme verschwindet(1).

Pulsveränderungen unter Alkoholeinfluss.

Sehr häufig wurden bei unseren Versuchen die Pulsveränderungen gleichzeitig mit den Untersuchungen des Blutdrucks aufgenommen. In vielen Fällen wurden aber auch gesonderte Pulsaufnahmen gemacht.

(1) Bei unseren Blutdruckversuche konnten auch noch eine Reihe anderer Symptome von seiten der Zirkulation beobachtet worden, Rötung des Gesichts, u. s. w., welche für die Wirkung grosse Bedeutung beanspruchen; doch will ich auf diese Erscheinungen erst später eingehen.



Diese Versuche, mehr als 30 an der Zahl wurden mit Hülfe des MAREY'schen Sphygmographen mit Luftübertragung und des JACQUET'schen Sphygmographen angestellt Auch plethysmographische Pulskurven wurden aufgenommen, z. T. nach der Methode von POSTMA(1), z. T. mit Hülfe der Lufttransmission. Für die plethysmographischen Pulsaufnahmen benutzten wir ein kleines Glasrohr, welches gerade Platz genug zur Aufnahme eines Fingers gewährte, der mittels einer kleinen Gummimanchette luftdicht, aber ohne Kompression in das Glasrohr eingefügt wurde. Das freie Ende desselben war bei der Methode POSTMA's durch einen dickwandigen Kautschukschlauch mit einem kleinen Wassermanometer verbunden, welcher mit einem Korkschwimmer versehen war. Die Bewegungen desselben wurden photographisch registriert. Im anderen Falle war das Glasrohr mit dem in ihm eingeschlossenen Finger mit einer sehr empfindlichen MAREY'schen Trommel in Verbindung gebracht. Schon bei Gelegenheit der Blutdruckmessungen wurde regelmässig die Frequenz des Pulses aufgenommen.

Die Ergebnisse, welche mit Hülfe aller dieser Methoden erzielt wurden, ergaben ganz übereinstimmende Resultate. Was zunächst die *Pulsfrequenz* anbetrifft, so zeigt es sich, dass dieselbe durch den Alkoholeinfluss nicht wesentlich verändert wird. Es kamen wohl kleine Schwankungen von 4 Pulsschlägen in der Minute vor, doch sind solche kleine Schwankungen auch beim Normalen zu beobachten (JACQUET, l. c.) Diese Angaben beziehen sich allerdings nur auf die kleineren und mittleren Dosen Alkohols; bei Dosen, welche eine Blutdrucksenkung hervorrufen, können grössere Schwankungen beobachtet werden, die aber keineswegs einen ganz konstanten Charakter haben. Bald ist es eine kleine Zunahme bald eine kleine Verlangsamung der Pulsfrequenz, im Wesentlichen bleibt auch hier die Pulsfrequenz im ganzen wie ohne Alkoholaufnahme.

Im Gegensatz hierzu kann aber immer eine Aenderung der *Qualität* des Pulses konstatiert werden. Mittels aller Methoden, welcher wir uns bedienten, um die Pulsaufnahmen auszuführen, konnten wir die Wahrnehmung machen, dass der Alkohol eine Vergrössereng der Pulshöhe der Arteria radialis zu stande bringt. Selbst die kleinen Dosen, welche noch keine Blutdruckerhöhung hervorrufen, bewirken schon diese Veränderungen. Aber auch Dosen, welche den Blutdruck steigern, beinflussen den Puls in der angegebenen Weise, und zwar tritt die Wirkung auf den

(1) H. POSTMA : *Neue Methode zur Registrierung der Pulswelle.* Zentralblatt f. Physiologie. 1904, No 16, S. 495.



Puls ungefähr zur selben Zeit ein als die auf den Blutdruck, scheint aber, wie aus den Versuchen hervorgeht, etwas länger anzuhalten.

Ausser der Zunahme der *Pulshöhe* war auch immer ein stärkeres Hervortreten des *Katadikrotismus* zu konstatieren. Nach ungefähr einer Stunde waren die Pulsveränderungen ebenso wie die des Blutdrucks wieder vollständig geschwunden.

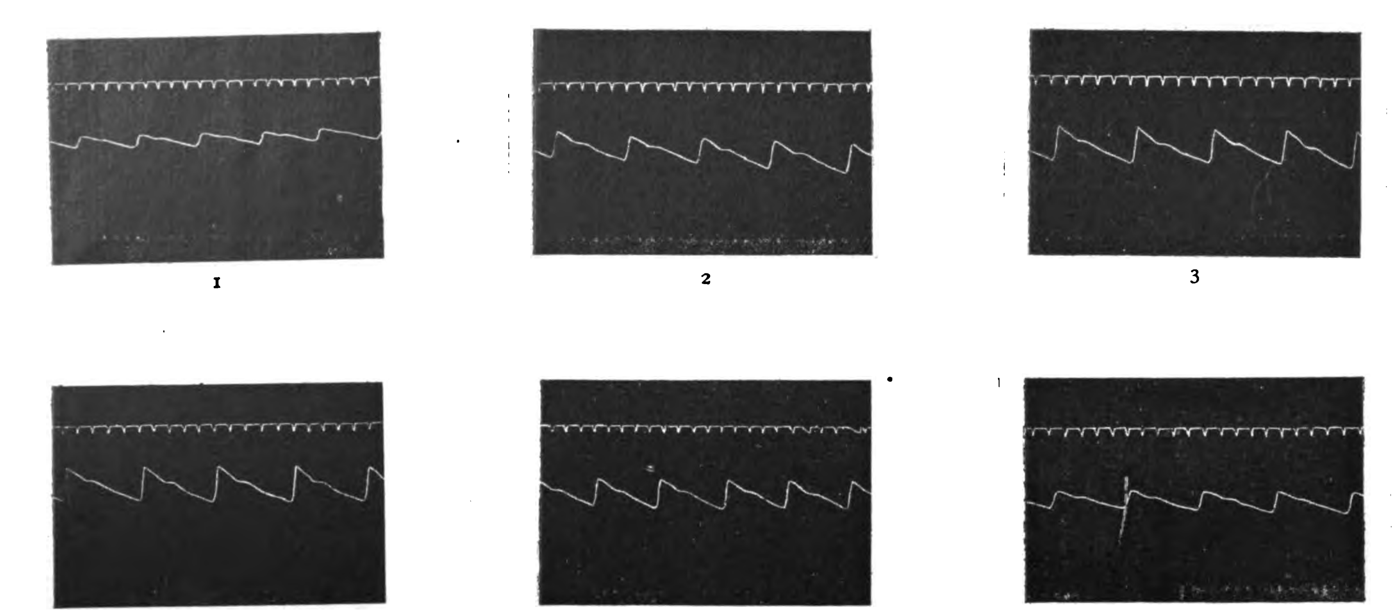
Sahli (l. c.) übt in seiner schon zitierten Arbeit über das absolute Sphygmogramm eine vernichtende Kritik an den Pulsregistrierungen und den Folgerungen, welche aus der Pulskurve gezogen werden können. Er glaubt, dass nur die Pulsfrequenz mit Hülfe des Sphygmogramms ermittelt werden könne. Diese Ansicht dürfte sich vielleicht vom Standpunkt des Klinikers als richtig erweisen, da dieser kaum jemals in der Lage sein dürfte, bei einem Kranken den Puls schon in dessen gesunden Tagen aufzunehmen. Aber bei pharmakologischen Unterschungen, wie in unserem Falle, wo man den Puls mit demselben Apparat (beim Jacquet'schen Sphygmographen natürlich mit derselben Federspannung) innerhalb einer Stunde bei ein und derselben Person registriert, dürften doch einige Folgerungen, welche aus etwaigen Pulsveränderungen gezogen werden, einer gewissen Beweiskraft nicht entbehren.

Wenn, wie in unserem Falle, der Puls grösser wird, so kann dies einmal daran liegen, dass bei derselben Gefässpannung die Druckschwankungen im Arteriensystem zugenommen haben, oder dass bei schlafferen Gefässwänden die Druckschwankungen mehr zum Ausdruck gelangen. Auch das stärkere oder schwächere Hervortreten des Katadikrotismus wird auf ähnlichen Gründen beruhen müssen. Und es wird auch ganz allgemein angenommen, dass eine stärkere Betonung des Katadikrotismus gleichbedeutend ist mit einer Erschlaffung der Gefässwand (s. Tigerstedt). Nun haben wir beim Alkoholeinfluss auf den Menschen, — blutdrucksteigernde Dosen vorausgesetzt — eine Zunahme der Pulshöhe, was übrigens auch schon durch die Palpation zu erkennen ist, und ein Deutlicherwerden des Katadikrotismus gerade zur Zeit der grössten Blutdrucksteigerung.

Wie sind diese Phänomene nun in Einklang mit einander zu bringen? Auf der einen Seite Erhöhung des Blutdrucks, auf der anderen Vasodilation des Gefässe, bemerkbar an der A. radialis. Es bestehen zwei Möglichkeiten: einmal könnte man annehmen, dass das Herz kräftiger arbeite; d. h., da nachgewiesenermassen die Frequenz nicht zunimmt, könnte das Schlagvolumen des Herzens grösser werden und so trotz Erschlaffung der Gefässe den Blutdruck erhöhen, die Gefässerweiterung überkompensierend. Oder es könnte zwar eine Erschlaffung der peripheren, der direkten

KURVE III.

Folgende Kurve giebt die Veränderung des Pulses beispielsweise wieder.



Pulskurve: 1. normal. — 2. 10 Min. nach der Alkoholaufnahme (60 c.c. 18 % Portwein). — 3. 20 Min. — 4. 30 Min. — 5. 40 Min. — 6. 50 Min.

Die Blutdrucksteigerung, die gleichzeitig beobachtet wurde, betrug 15 mm. Hg und erreichte ihr Maximum 25′ nach der Alkoholdarreichung.

Untersuchung zugänglichen Gefässe eintreten, dafür aber andere Gefässgebiete eine starke Vasokonstriktion erleiden, welche die periphere Gefässerweiterung überwiegt. In diesem Falle brauchte man eine Verstärkung der Herztätigkeit primär nicht anzunehmen. Die Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten lässt sich durch Versuche am Menschen nicht fällen. Da müssen wir auf das Tierexperiment zurückgehen. Und dieses zeigt uns, dass der Alkohol auf das isolierte Herz keinen günstigen Einfluss auszuüben vermag, obwohl, wie noch einmal hervorgehoben werden soll, in kleinen Dosen auch keinen schädlichen. Die Tierversuche aber zeigen uns weiter, dass beim Hund und beim Kaninchen die zweite Möglichkeit zutrifft. Es liegt nun absolut kein Hindernis vor, welches sich beim Menschen dieser Annahme entgegenstellen würde, und wir glauben wohl berechtigt zu sein, die gefundenen Tatsachen so erklären zu dürfen.

Bei blutdrucksenkenden Gaben des Alkohols dagegen dürfte allerdings das Grösserwerden des Pulses einzig und allein darauf beruhen, dass trotz Blutdrucksenkung die erschlafften Gefässe die Pulsschwankung nur besser zum Vorschein kommen lassen. In diesem Falle beruht das Pulsphänomen lediglich auf einer Verringerung des Widerstandes gegenüber der durch das Herz hervorgerufenen Druckschwankung.

Merkwürdig ist es auch, dass in den Fällen, bei denen man auf kleinste Dosen von Alkohol noch keine Drucksteigerung wahrnehmen kann, doch die genannten Pulsveränderungen auftreten Auch dies spricht, wie ich glaube, in einwandsfreier Weise zu Gunsten unserer Annahme der peripheren Vasodilatation bei gleichzeitiger überwiegender Vasokonstriktion eines anderen Gefässgebietes, welches nach unseren Tierversuchen in dem vom Splanchnikus versorgten Abdominalgefässystem zu suchen ist.

Als weiteren Beweis für die Richtigkeit der Folgerungen, welche aus den sphygmographischen Kurven gezogen wurden, darf ich wohl noch die Wahrnehmungen anführen, welche ich bei allen meinen Versuchen zu machen Gelegenheit hatte.

Unmittelbar nach Aufnahme des Alkohols zeigt sich bei den Versuchspersonen ein gewisses Wärmegefühl der Rachenschleimhaut und bald auch des Magens welches jedoch bald wieder verschwindet. Dafür tritt nunmehr nach ungefähr 10 Minuten ein ziemlich stark ausgesprochenes Wärmegefühl im Gesicht, besonders an der Stirn und den Wangen auf. Meistens ist dabei auch objektiv eine Rötung der Haut wahrzunehmen. Diese Erscheinungen sind eigentlich am stärksten ausgeprägt, wenn der

Blutdruck ansteigt und die Pulsveränderungen, Katadikrotismus und Zunahme der Pulshöhe am deutlichsten sind, also 20—30 Minuten nach der Alkoholaufnahme. Sehr häufig sieht man auch Schweissperlen auf der Stirn der Versuchsperson erscheinen und immer kann an der Fingerbere vermehrte Schweissekretion beobachtet werden. Auch diese Phänomene können selbst dann wahrgenommen werden, wenn die Alkoholgaben, welche den Versuchspersonen gereicht wurden, sehr klein sind, und manchmal sogar in den Fällen, in welchen eine Blutdrucksteigerung nicht konstatiert werden kann.

Obwohl in keinem Zusammenhang mit den Veränderungen des Kreislaufs stehend darf wohl an dieser Stelle auf ein Symptom aufmerksam gemacht werden, welches für die therapeutische Anwendung des Alkohols von Bedeutung ist. Selbst nach der Aufnahme geringer Alkoholmengen machte sich bei unseren Versuchspersonen ein auffälliges Schlafbedürfnis geltend, welches nur zum geringsten Teil auf die absolute Ruhelage, zum weitaus grössten Teil auf die Alkoholzufuhr zurückzuführen ist. Einige meiner Versuchspersonen fielen nach Gaben von 50 c.c. Portwein im Verlauf des Experimentes sogar in so tiefen Schlaf, dass sie selbst beim Anlegen des Tonometerringes und beim Zählen des Pulses nicht aufwachten.

Die narkotische Wirkung kleine Alkoholgaben ist gleichfalls nach Ablauf von ungefähr einer Stunde wieder verschwunden.

Untersuchung des Herzens unter Alkoholwirkung.

Im Eingang der vorliegenden Arbeit hatten wir hervorgehoben, dass beim Tiere durch die eigentümlichen Gefässveränderungen und Blutdruckmodifikationen indirekt die Herztätigkeit günstig beeinflusst werden könne. Beim Tiere habe ich dies auch durch eine geeignete Methode direkt beweisen können.

Da nun beim Menschen, wie wir zu zeigen versucht haben, dieselben Verhältnisse wie am Tier vorzufinden sind, so kann man a priori annehmen, dass auch beim Menschen indirekt und sekundär das Herz eine günstige Beeinflussung erfahren werde. Aber ein unmittelbarer Nachweis wird nie gelingen können. Wenn wir bei einer vorhandenen Blutdrucksteigerung selbst nachweisen könnten, dass das Herz in irgend einem Sinne kräftiger arbeitet, so könnte man mit Recht noch immer sagen; ja es arbeitet wohl kräftiger, aber nur weil es muss, weil ein grösserer Widerstand vorhanden ist, welcher sich der Tätigkeit des Herzens, dem Heraustreiben des Blutes aus dem Ventrikel in die Aorta oder A. pulmonaris, entgegenstellt. Und es ist selbstverständlich, dass ein gesundes Herz eine solche



geringe Mehrarbeit, wie sie die Ueberwindung eines Mehrdruckes von höchstens 35 mm. Hg darstellt, ohne weiteres leisten kann. Immerhin war es zu mindestens interessant zu sehen, ob es dies in Wirklichkeit auch tut. Zu diesem Zwecke haben wir zwei verschiedene Untersuchungen am Herzen angestellt.

Bei der ersten gingen wir von folgender Ueberlegung aus. Die Arbeit, welche der Herzventrikel bei jeder Kontraktion leistet, ist direkt proportional der Blutmenge, welche in die Aorta geworfen wird, und dem Druck, welcher zur Zeit im Aortensystem herrscht, hingegen umgekehrt proportional der Zeit in welcher sich die Kontraktion des Ventrikels abspielt. Der erste Faktor muss bei den eigentümlichen Verhältnissen der Blutverteilung im Arteriensystem unter Alkoholwirkung gleich bleiben. Der Aortendruck steigt, wie wir in unseren Versuchen gefunden haben, um ein bestimmtes Mass an. Wenn es nun gelänge festzustellen, dass die Ventrikelkontraktion vor und nach der Alkoholaufnahme in derselben Zeit abläuft, so wäre damit bewiesen, dass das Herz bei einer Kontraktion mehr Arbeit leistet. Dass sich in der Tat die Zeit einer Vertrikelkontraktion nicht ändert, konnten wir mit Hülfe des *Kardiogramms* zeigen. Gleichgültig wie die einzelnen Erhebungen des Kardiogramms gedeutet werden müssen, soviel steht doch nach den bisherigen Untersuchungen fest, dass der aufsteigende und absteigende Schenkel der höchsten Kardiogrammzacke einem bestimmten Teil der Systole des Ventrikels entspricht Wir fanden nun in der Tat, dass die Zeit, in welcher sich dieser Abschnitt des Kardiogramms abspielt, vor und nach der Alkoholdarreichung dieselbe bleibt. Wir massen auch noch vorsichtiger Weise die Entfernung der einzelnen Zacken des Kardiogramms, welche ja den gleichen Abschnitten der Ventrikelbewegung entsprechen müssen, von seiner höchsten Erhebung und fanden, dass auch diese Entfernung durch die Alkoholaufnahme keine Veränderung erleide. Damit ist gezeigt, dass der Herzventrikel bei einer Kontraktion, nach Alkoholaufnahme in blutdrucksteigernder Dosis, mehr Arbeit leistet als vorher, und da die Pulsfrequenz in der Zeiteinheit ebenfalls keine Aenderung erfährt, so wird vom Herzen in der Tat eine grössere Arbeit verrichtet.

Wenn wir jetzt mehr rechnerisch zu zeigen versucht haben, dass das Herz unter Alkoholeinfluss ein grösseres Mass von Tätigkeit zeigt, so können wir uns davon durch die folgenden Untersuchungen auch direkt überzeugen.

Es ist ganz gleichgültig, auf welche Weise die Herztöne zu stande kommen, übrigens scheint darüber nur wenig Zweifel zu bestehen; auf

jeden Fall ist die Intensität derselben abhängig, wenn auch vielleicht nicht proportinal von der Grösse der Tätigkeit des Herzens. BOCK(1), welcher mit einem eigens dazu konstruierten Stethoskop die Intensität der Herztöne mass, behauptet sogar, dass bei allen Gesunden die Herztonintensität konstant sei, das heisst der erste Ton über der Spitze zeigt bei allen Gesunden dieselbe Intensität, ebenso die übrigen Töne. Bei meinen Untersuchungen bin ich übrigens nicht zu demselben Ergebnis gekommen, aber das hatte für meine Experimente keine Bedeutung, da es sich nur darum handelte, relative Vergleichswerte vor und nach der Alkoholaufnahme zu erlangen. — Da das Instrument von BOCK-OERTEL wenig bekannt zu sein scheint, wenigstens habe ich ausser der Veröffentlichung von BOCK keine weitere Litteraturangabe gefunden, so muss zum Verständnis zu mindestens sein Prinzip kurz beschrieben werden.

Die Schwingungen der in der Stethoskopröhre eingeschalteten Luftsäule vermitteln, indem sie auch unser Trommelfell in Schwingungen versetzen, die Wahrnehmung der Geräusche, welche im menschlichen Körper entstehen. Wenn man diese allseitig geschlossene Luftröhre durch Oeffnung der Stethoskopröhre mit der äusseren Luft in Verbindung bringt, so kann man die Herztöne zum Verschwinden bringen, das heisst die Schwingungen der Luft werden oberhalb der seitlichen Oeffnung des Stethoskops so klein, dass sie in unserem Ohre keine Gehörsempfindung mehr auszulösen im stande sind. Da man nun bei dem BOCK'schen Stethoskop die seitliche Oeffnung variieren kann, so ist es möglich zu bestimmen, welche Oeffnung nötig ist, um die Herztöne gerade unhörbar zu machen. An dem Stethoskop befindet sich eine Skaleneinteilung, an welcher man die erforderliche Grösse der seitlichen Stethoskopöffnung ablesen kann. Dadurch ist es möglich, die Intensität der Herztöne wenigstens vergleichsweise zu bestimmen. Für Einzelheiten des genannten Instrumentes wird auf die Originalarbeit BOCK's verwiesen.

Für diese Versuche ist es ein unerlässliches Erfordernis, dass absolute Ruhe im Zimmer herrscht. Die Versuchsbedingungen für unsere Alkoholexperimente waren also die gewöhnlichen, welche wir schon früher beschrieben haben. Es zeigte sich nun, dass auf kleine Dosen, welche eine blutdrucksteigernde Wirkung auf die Zirkulation des Menschen ausüben, die Intensität der Herztöne erheblich zunimmt. Auf die Grösse ihrer Zunahme möchte ich kein sehr grosses Gewicht legen, es genügte,

(1) H. BOCK : *Die Messung der Stärke der Herztöne, ein diagnostisches Hilfsmittel.* Berliner klinische Wochenschrift, 1900. S. 502.



dass sie in ziemlich erheblichen Masse unzweifelhaft eine Verstärkung erfahren. Die Details sind aus dem beigegeben Protokollbeispiele XVI ersichtlich.

Auf jeden Fall ergiebt sich aus diesen Versuchen mit Sicherheit, dass die Herztätigkeit in irgend einer Weise durch die Alkoholdarreichung eine Vergrösserung erfahren hat. Dabei aber soll noch einmal hervorgehoben werden, dass man aus diesen Versuchen und Tatsachen a priori den Schluss nicht ziehen kann, dass der Alkohol das Herz auf irgend eine Weise exzitiert, sondern nur dass das Herz nach der Alkoholdarreichung eine erhöhte Tätigkeit entwickelt, ob « trotz oder infolge » muss bei diesen Versuchen unentschieden bleiben.

Da sich aber der menschliche Organismus, wie wir zu zeigen versucht haben, inbezug auf die Kreislaufswirkung des Alkohols, also auch betreffs des Zustandekommens der Blutdrucksteigerung so verhält wie der tierische Organismus des Hundes und des Kaninchens, so darf man auch mit vollem Recht annehmen, dass der Einfluss des Alkohols auf das Herz des Menschen, wenn auch nur indirekt auf dem Wegen der Blutdrucksteigerung, ein günstiger sein wird. An Sicherheit gewinnt diese Folgerung durch unsere Versuche am Herzen des Menschen.

Schlussbetrachtungen.

Wenn man zum Schluss noch einmal die Versuchsergebnisse kurz betrachtet, so würde sich folgendes aus ihnen ergeben.

Bei passender Dosierung ist es möglich durch Alkohol eine Blutdrucksteigerung auch beim Menschen hervorzurufen. Zur Zeit der grössten Blutdrucksteigerung sind die peripheren Gefässe erweitert. Auch tritt das letztere ein, wenn die Dosen so klein gewählt worden sind, dass eine Blutdrucksteigerung nicht zu stande kommt. Daraus und aus Analogie mit meinen früheren Tierversuchen, geht hervor, dass zu dieser Zeit eine die periphere Gefässerweiterung überkompensierende Vasokonstriktion vorhanden ist, welche ihren Sitz in dem vom Abdominalsympathikus versorgten Gefässgebiet hat.

Man ist weiterhin nach den Untersuchungen am Tiere zu der Annahme berechtigt, dass durch diese eigentümlichen Zirkulationsverhältnisse unter Wirkung des Alkohols das Herz auch des Menschen, wenn auch nur indirekt, *günstig beeinflusst*, « erregt » wird. Auf jeden Fall lässt sich eine Verstärkung der Herztätigkeit nachweisen.

Es muss noch besonders hervorgehoben werden, dass diese Ergebnisse an Gesunden gewonnen wurden. Es müssten weitere Untersuchungen



angestellt werden, inwieweit diese Resultate auf den Kranken übertragbar sind.

Protokolle (1).

I. — F. D., 22 Jahr alt. Herz und Lungen gesund. Leicht erregbarer Puls. Vollkommen abstinent. Tonometer von GÄRTNER.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
3 h. 50′	60	95	
3 h. 55′	64	93	
4 h. 00′	64	90	Alkohol 10 % 50 c.c.
4 h. 05′	64	94	
4 h. 10′	64	97	
4 h. 15′	64	102	
4 h. 20′	64	117	
4 h. 25′	64	117	
4 h. 30′	64	97	
4 h. 35′	62	92	
4 h. 40′	64	97	
4 h. 45′	64	102	
4 h. 50′	64	98	
4 h. 55′	64	92	
5 h. 00′	64	95	

II. — O. D., 22 Jahr alt. Magerer, muskelschwacher Mann, nervös, bei Bewegungen leicht erregbarer Puls. Sehr mässiger Alkoholgenuss. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
4 h. 45′	60	95	
4 h. 50′	60	97	
4 h. 55′	60	95	50 c.c. 10 % Alkohol
5 h. 00′	60	94	
5 h. 05′	60	97	
5 h. 10′	60	92	
5 h. 15′	60	92	
5 h. 20′	60	100	
5 h. 25′	60	95	
5 h. 30′	60	100	
5 h. 35′	60	95	
5 h. 40′	60	95	

O. D. zeigt auf diese Dose Alkohols keine merkbare Veränderung des Blutdrucks. Es ist nicht unmöglich, dass die Alkoholgabe zu klein war.

(1) Es werden hier nur eine Auswahl der Protokolle beigefügt, da die Wiedergabe sämmtlicher Belege zuviel Raum in Anspruch nehmen würde. Im Ganzen wurden (ohne Vorversuche) 30 Blutdruckmessungen, 32 Pulsuntersuchungen und 5 Messungen der Herztonintensität vorgenommen.



IV. — M. K., 28 Jahr alt, gesund. Gewöhnlich nur mässige Alkoholaufnahme (2 Liter Lagerbier am Tage). GÄRTNER'sche Tonometer. Versuchsperson hat auf einem Sessel Platz genommen. 15 Minuten Ruhelage, dann Beginn des Versuchs.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
3 h. 50′	76	130	
4 h. 00′	72	130	
4 h. 05′	80	130	
4 h. 06′			60 c.c. 10 % Alkohol.
4 h. 08′			Brennen und Wärmegefühl im Magen.
4 h. 10′	80	140	
4 h. 15′	76	130	
4 h. 20′	76	140	
4 h. 25′	80	150	
4 h. 30′	80	140	
4 h. 35′	76	145	
4 h. 40′	68	135	Schläft.
4 h. 45′	64	135	»
4 h. 50′	64	135	»
4 h. 55′	60	120	»
5 h. 00′	76	135	Wacht auf.
5 h 05′	76	140	
5 h. 10′	76	140	
5 h. 15′	76	135	

V. — F. R., 26 1/2 Jahr alt, gesund. 3 Glas Bier pro Tag. 6 Stunden nach dem Mittagbrot Beginn des Versuchs. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 05′	76	120	
5 h. 10′	76	120	
5 h. 15′	76	117	
5 h. 16′			60 c.c. 10 % Alkohol.
5 h. 20′	76	130	Rötung des Gesichts
5 h. 25′	72	133	
5 h. 30′	72	125	
5 h. 35′	72	125	
5 h. 40′	72	120	
5 h. 45′	76	120	
5 h. 50′	72	120	wenig Schlafbedürfnis.

VI. — H. V. 25 Jahr, ausserordentlich muskulöser, athletisch gebauter Mann; ziemlich starker Alkoholist.

Versuchsbedingungen genau wie vorher.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 25′	60	90	
5 h. 30′	56	94	
5 h. 35′	60	90	Alkohol 10 % 80 c.c.



Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
5 h. 40′	60	94	
5 h. 45′	60	87	
5 h. 50′	64	92	
5 h. 55′	64	104	
6 h. 00′	64	104	
6 h. 05′	64	110	
6 h. 10′	60	105	
6 h. 15′	60	95	
6 h. 20′	60	95	
6 h. 25′	60	95	
6 h. 30′	60	100	
6 h. 35′	60	95	
6 h. 40′	60	92	
6 h. 45′	60	90	hat keine Zeichen von Müdigkeit oder Schlaf gezeigt.

VII. — F. V. W., 23 Jahr, gesund, erregbarer Puls. Sehr mässiger Alkoholgenuss (1 Liter einfaches Bier pro Tag), GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
3 h. 20′	76	137	
3 h. 25′	76	135	Alkohol in Form von Portwein. (18 % Alkoholgehalt.)
3 h. 30′	76	132	
3 h. 35′	72	138	
3 h. 40′	72	143	
3 h. 45′	72	145	
3 h. 50′	76	150	
3 h. 55′	72	162	
4 h. 00′	72	155	
4 h. 05′	72	155	
4 h. 10′	72	145	
4 h. 15′	72	143	
4 h. 20′	76	145	
4 h. 25′	72	137	
4 h. 30′	72	136	

VIII. — E. T., 22 Jahr, gesund. Mässiger Alkoholgenuss. RIVA-ROCCI'scher Sphygmomanometer.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
9 h. 40′	140	
9 h. 47′	140—142	Alkohol in Form von 50 c.c. (18 %) Portweins.
9 h. 55′	142	Brennen im Magen.
10 h. 07′	145	Rötung des Gesichts.
10 h. 16′	150	
10 h. 18′	155	Schlafbedürfnis.
10 h. 26′	145	
10 h. 35′	145	
10 h. 45′	142	Wieder ganz munter.

IX. — A. B., 26 Jahr alt, gesund. Sehr mässiger Alkoholgenuss.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 10′	64	123	
5 h. 15′	64	126	
5 h. 20′	64	124	Portwein mit einem Alkoholgehalt von 18 % 50 c.c.
5 h. 25′	64	127	Wärmegefühl im Magen und Rachen.
5 h. 30′	64	125	
5 h. 35′	60	137	Puls kräftiger als vorher. Gesicht gerötet.
5 h. 40′	64	140	
5 h. 45′	64	137	
5 h. 50′	64	133	
5 h. 55′	64	132	
6 h. 00′	68	127	
6 h. 05′	68	123	
6 h. 10′	64	122	

X. — F. V. W., 23 Jahr, gesund. Dieselbe Versuchsperson wie in Versuch VII GÄRTNER's Tonometer. Der Alkohol wird ohne Vorwissen des Patienten gegeben; der Alkoholgeschmack wird durch Sir. corticis aurantii verdeckt.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
9 h. 05′	60	110	
9 h. 10′	60	110	50 c.c. 18 % Alkohol, dessen Geschmack durch Sir. corticis aurantii verdeckt ist.
9 h. 15′	60	118	
9 h. 20′	60	120	
9 h. 25′	60	130	
9 h. 30′	60	140	
9 h. 35′	60	135	
9 h. 40′	60	135	
9 h. 45′	60	125	
9 h. 50′	60	120	
9 h. 55′	60	115	
10 h. 00′	60	115	

XI. — F. D. K., 24 Jahr alt, gesund, starkes Fettpolster. Mässiger Alkoholgenuss zugestanden. 3—4 Glas Bier täglich. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 00′	80	115	
5 h. 05′	80	110	
5 h. 10′	80	110	30 % Alkohol 50 c.c.
5 h. 15′	76	115	
5 h. 20′	80	110	
5 h. 25′	72	125	Schläft ein.
5 h. 30′	76	135	Fester Schlaf.
5 h. 35′	76	125	»
5 h. 40′	72	117	»
5 h. 45′	72	120	»

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 50′	80	122	Fester Schlaf.
5 h. 55′	76	110	»
6 h. 00′	80	120	Wacht bei einer neuen Messung auf.
6 h. 05′	80	120	
6 h. 10′	72	120	
6 h. 15′	80	110	
6 h. 20′	76	110	

XII. — F. D. K., 24 Jahr alt, gesund. Mässiger Alkoholgenuss. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
6 h. 40′	84	120	
6 h. 45′	84	125	
6 h. 50′	84	125	
6 h. 55′	84	125	
7 h. 00′	84	125	70 c.c. 50 % Alkohols.
7 h. 05′	84	122	Rötung des Gesichts. Schweissperlen auf der Stirn.
7 h. 10′	88	132	Schwitzen der Hände sehr ausgesprochen.
7 h. 15′	84	135	
7 h. 20′	84	130	Beginnt zu gähnen.
7 h. 25′	84	117	Schläft ein.
7 h. 30′	84	125	War kurz vorher plötzlich aufgewacht.
7 h. 35′	92	125	Aufgewacht.
7 h. 40′	84	120	
7 h. 45′	84	117	
7 h. 50′	84	125	Wird wieder munter.
7 h. 55′	84	125	
8 h. 00′	84	126	

XIII. — A. B., 28 Jahr alt. Muskulöser, mittelgrosser Mann, gesund. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
4 h. 35′	64	120	
4 h. 40′	68	120	
4 h. 45′	68	122	Alkohol 90 c.c. 50 %.
4 h. 50′	72	112	Gesicht rötet. Schweissausbruch auf Stirn und an den Händen. Starkes Hitzegefühl.
4 h. 55′	72	112	
5 h. 00′	68	110	
5 h. 05′	68	115	
5 h. 10′	72	118	
5 h. 15′	72	115	
5 h. 20′	68	104	Schlafbedürfnis. Rauschgefühl.
5 h. 25′	72	114	
5 h. 30′	72	112	
5 h. 35′	76	106	

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 40′	76	106	
5 h. 45′	72	107	
5 h. 50′	72	106	
5 h. 55′	72	107	
6 h. 00′	72	120	Die genannten Erscheinungen lassen nach.
6 h. 05′	68	118	
6 h. 10′	72	112	
6 h. 15′	72	120	Noch etwas ermüdet, aber wieder munter.

XIV. — D. M., 24 Jahr, gesund. Ganz mässiger Alkoholgenuss. Gärtner's Tonometer (s. Kurve II).

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 45′	68	114	
5 h. 50′	68	112	
5 h. 55′	68	114	10 % Alkohol 50 c.c.
6 h. 00′	68	107	
6 h. 05′	64	127	Puls kräftiger als vorher. Rötung des Gesichts.
6 h. 10′	64	126	
6 h. 15′	64	126	10 % Alkohol 30 c.c.
6 h. 20′	68	130	
6 h. 25′	64	128	
6 h. 30′	64	132	
6 h. 35′	60	117	
6 h. 40′	64	123	
6 h. 45′	64	122	
6 h. 50′	64	115	
6 h. 55′	64	116	
7 h. 00′	64	113	
7 h. 05′	68	116	

XV. — F. V. W., 23 Jahr. Gärtner's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen	
9 h. 30′	68	120		
9 h. 35′	68	115		
9 h. 45′	·		Pulskurve aufgenommen. Jacquet'scher Sphygmograph.	
9 h. 46′			15 c.c. Porto (18 % Alkoholgehalt).	Starke Rötung des Gesichts. Hitzegefühl. Schweisssekretion an Händen und Stirn. Keine Rauscherscheinungen, kein Müdigkeitsgefühl.
10 h. 15′			15 c.c. Porto.	
10 h. 45′			15 c.c. Porto.	
11 h. 15′			20 c.c. Porto.	
11 h. 45′			20 c.c. Porto.	
11 h. 15′			20 c.c. Porto.	
12 h. 35′	72	135		
12 h. 40′	72	138		
12 h. 42′			Pulsaufnahme.	

XVI. — Versuch zur Bestimmung der Veränderung der Herztonintensität mittels des BOCK-OERTEL'schen Stethoskops. S. bedeutet I. Ton über der Spitze, A. II. Ton über der Aorta, P. II. Ton über der Pulmonaris. Die Stellen, an welchen das Stethoskop aufgesetzt wird, sind mit einer Marke versehen. Die erste Zahl bedeutet die transversale Oeffnungsweite des Stethoskopsschaftes, die zweite Zahl die longitudinale Oeffnung, und die dritte die gesammte Oeffnungsweite in qmm.

M. K., 28 Jahr alt. 2 Liter Bier pro Tag. 10 Minuten Ruhelage; dann Messung der Herztöne.

Zeit	Oeffnungsweite des Stethoskopsschaftes	
11 h. 20'	S.	2 × 22 = 44
11 h. 35'	P.	2 × 6 = 12
11 h. 42'	A.	2 × 10 = 20
11 h. 42'	Alkohol in Form von 50 c.c. Portwein.	
11 h. 52'	S.	2 × 30 = 60
	P.	2 × 7 = 14
	A.	2 × 10 = 20
12 h. 02'	S.	2 × 34 = 68
	P.	2 × 10 = 20
	A.	2 × 19 = 38
12 h. 20'	S.	2 × 35 = 70
	P.	2 × 13 = 26
	A.	2 × 19 = 38
12 h. 45'	S.	2 × 26 = 52
	P.	2 × 10 = 20
	A.	2 × 15 = 30

4 andere Versuche geben ähnliche Resultate.

Aus dem pharmakologischen Institut der Königl. ungar. Universität zu Budapest. Direktor : Hofrath Prof. Dr A. v. Bókay.

Inanition und Narkose.

VON

G. MANSFELD,
Assistent am Institut.

Äusserst gering ist die Zahl jener Untersuchungen, welche das Verhalten des hungernden Organismus den verschiedenen Arzneimitteln gegenüber behandeln.

Delafoy (1) fand, dass hungernde Frösche gegen Strychnin viel empfindlicher als normale sind.

Laut Lewin (2) vertragen hungernde Tiere Chinin, Atropin und Nikotin besser als gut genährte. Dasselbe sah Roger (3) von intravenös appliziertem Chinin und Atropin, wenn die Einspritzung in eine peripherische Vene stattfand, eine verstärkte Wirkung hingegen, nach deren Injektion in die Vena portae.

Jordan (4) untersuchte die Wirkung des Digitalin auf Hunde und fand, dass die dem hungernden Tiere tötliche Dosis kleiner, als die sonst festgestellte ist.

Adducco (5) erwies, dass Kokain, Strychnin und Phenol auf hungernde Hunde viel stärker wirken als auf gut genährte, gleichviel ob er die Mittel per os oder subkutan anwandte.

Zu meinen Versuchen hatte ich folgende Narkotika herangezogen : Choralhydrat, Morphin, Paraldehyd, Aethylalkohol, Amylenhydrat, Aethylurethan.

Die Versuche stellte ich an Kaninchen an; sie ertrugen das Hungern sehr gut und lange (15-20 Tage lang) und die bekannte Eigenschaft ihres

Magens, selbst nach dem Hungertode noch stets reichlichen Inhalt aufzuweisen(1), machte es möglich Chloralhydrat, Aethylalkohol und Amylenhydrat per os beizubringen, ohne befürchten zu müssen, dass eine all zu rapide Resorbtion (aus dem leeren Magen) allein schon die Intensität der Wirkung verändern könnte.

In einzelnen ging ich folgendermassen vor :

Gut genährte Kaninchen erhielten jene Quantität des zu prüfenden Stoffes die bei normalen Tieren keine oder nur schwache und vorübergehende Erscheinungen zur Folge hat. Nachdem diese gänzlich gewichen waren, entzog ich den Kaninchen die Nahrung; u. z. hielt ich sie in einer Versuchsreihe in vollständiger Karenz, in den anderen hungerten sie bloss und wurden mit Trinkwasser reichlich versorgt.

In der Zeit zwischem dem 4 und 10 Tage des Hungerns, bekam nun das Tier wieder vom Narkotikum, u. z. entweder die gleiche Quantität die es in normalem Zustande leicht vertrug, oder aber eine im Verhältnis zur Abnahme des Körpergewichtes verringerte Dosis.

Im Verlaufe der Experimente richtete ich mein Augenmerk sowohl auf den Zeitpunkt, in dem die Wirkung sich einstellte, als auch auf die wichtigen Einzelsymptome der Wirkung, auf die Intensität und Dauer der Narkose und falls eine Beobachtung möglich war, auf den Zeitpunkt und sonstige Umstände des eventuell erfolgten Todes.

I. Chloralhydrat.

Die Application erfolgte per os in 2 %-iger wässeriger Lösung.

Versuch I.

1. Kaninchen. Körpergewicht 1400 gr., erhält am 18. November 1903. 10 Uhr 20 Minuten Vormittag 40 centigr. Chloralhydrat.

Kaum wahrzunehmende Betäubung; die Bewegungen ein wenig träge. 11 Uhr : schwache Betäubung, das Tier reagiert auf Reize; Atmung und Herzschlag normal. 12 Uhr 30' : Bewegungen noch etwas träge. Schluss der Beobachtung 2 Uhr 30' Nachmittags : Zustand vollständig normal. Beginn der Karenz (2) am 21. November.

Am 30. November 1903 (9. Tag der Karenz) betrug das Gewicht 1000 gr. (Abnahme 400 gr. [28 %]) : 11 Uhr 25' Vormittags 40 centigr. Chloralhydrat. 11 Uhr 30' schon vollständige Narkose. Gänzliche Lähmung der Extremitäten. Kornealreflex ungemein

(1) SWIRSKY (6) fand zwar bei Kaninchen schon nach 24 stündigem Hungern stets den Magen frei von Inhalt, jedoch nur in jenen Fällen, in welchen er die Verspeisung der Fäzes verhinderte. Dies tat ich aber in meinen Versuchen nicht und fand auch tatsächlich bei sämmtlichen Sektionen reichlichen Magen-Inhalt vor.

(2) Der Kürze halber bezeichne ich das Hungern und Dursten mit dem Worte « Karenz », das Hungern nebst Genuss von Wasser mit dem Worte « Hungern ».



schwach. Atmung oberflächlich, langsam. 29 Atemzüge in der Minute. Herzschlag normal. Auch auf starke Reize keine Reaktion. Dieser Zustand besteht unverändert fort, nur die Zahl der Atemzüge verringert sich, so dass sie um 1 Uhr Nachmittags in der Minute 12, um 3 Uhr 9 und um 4 Uhr 7 beträgt. Herzschlag langsamer und unregelmässig. Schluss der Beobachtung. Am nächsten Tag ist das Tier tot gefunden worden.

Versuch II.

2. Kaninchen. Gewicht 1000 gr., 12. Januar 1904. Nachmittag 4 Uhr : 40 centigr. Chloralhydrat. Um 4 Uhr 35′ ist das Tier vollkommen munter, geht hin und her, Atmung, Herzschlag normal. 5 Uhr 15′ : keine Wirkung. Um 6 Uhr brach die Beobachtung ab, ohne dass sich Narkose eingestellt hätte. Am 13. Januar Beginn der Karenz.

Am 19. Januar 1904 (6 Tag der Karenz) wiegt das Tier 650 gr. (Verlust 350 gr. [35 %]). 4 Uhr 20′ Nachmittag 26 centigr. Chloralhydrat. 4 Uhr 25′ : das Tier liegt in vollständiger Narkose auf der Seite. Kornealreflex erloschen. 5 Uhr 30′ : Totale Narkose unverändert. 6 Uhr : 16 Atemzüge in der Minute. Schluss der Beobachtung. Das Tier wurde am folgenden Morgen tot gefunden.

Versuch III.

3. Kaninchen. Gewicht 1080 gr. Am 4 Februar 1904. 4 Uhr 30′ Nachmittag : 50 centigr. Chlorhydrat. 4 Uhr 40′ : keine Veränderung, Atemzüge normal, 40 in der Minute. Herzschlag normal, 5 Uhr 15′ : ganz normal. 6 Uhr : keine Wirkung wahrzunehmen. Schluss der Beobachtung.

Am 5. Februar beginnt das Tier zu hungern, und beträgt sein Gewicht am 10. Februar 1904 (5. Tag des Hungerns) 870 gr. (Verlust 210 gr. [19 %]) 4 Uhr Nachmittag : 30 centigr. Chloralhydrat. 4 Uhr 3′ ist das Tier bereits in Narkose. Atmung, Herztätigkeit normal. Nystagmus. 4 Uhr 10′ : totale Narkose, fortgesezter Nystagmus. 4 Uhr 30′ : 27 Atemzüge in der Minute. Kein Kornealreflex. 5 Uhr : 20 Atemzüge in der Minute. 6 Uhr : Narkose unverändert. Schluss der Beobachtung. Am nächsten Tag war das Tier tot.

Versuch IV.

4 Hungerndes Kaninchen. Gewicht 1400 gr. (Verlust 250 gr.). Am 10. Dezember 1903 (10. Tag des Hungerns) 4 Uhr 35′ Nachmittag : 56 centigr. Chloralhydrat. 4 Uhr 45′ : Narkose und Parese der Extremitäten. Herzschlag normal. Atmung etwas beschleunigt : 52 Atemzüge in der Minute. 5 Uhr : Atmung wird langsamer : 30 Atemzüge in der Minute. 3 Uhr 15′ : vollständige Narkose, das Tier liegt mit erschlafften Muskeln auf dem Boden, Atmung immer langsamer. 6 Uhr 15′ : 21 Atemzüge in der Minute. 6 Uhr 30′ : die Narkose läst ein wenig nach, die Muskeln haben ihren Tonus wieder. 6 Uhr 45′ : bei Schluss der Beobachtung besteht die Narkose noch. Folgenden Tag war das Tier normal.

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass das hungernde Tier gegen Chloralhydrat viel empfindlicher ist als das normale. Die gleiche Menge Choralhydrat, die auf das normale Tier eine kaum merkliche oder überhaupt nicht wahrnehmbare Wirkung hatte, erwies sich als tötlich sowohl für das hungernde und durstende (Versuch I.) als auch für das bloss hungernde Tier (Versuch III.) Aus dem Versuch II. ist ferner



ersichtlich, dass das in mehrtägiger Karenz befindliche Tier von einer Dosis Chloralhydrat getötet wurde, die der Gewichtsabnahme entsprechend reduziert demnach kleiner als die Menge war, die das nicht hungernde Tier ohne Weiteres vertragen hatte. Versuch IV. zeigt, dass obige — dem in voller Karenz befindlichen Tiere tötliche — Dosis, dem Tier, das gehungert hatte, jedoch Wasser erhielt, keine tötliche, immerhin aber eine ungemein starke Vergiftung beibrachte.

II. Paraldehyd.

Das Paraldehyd ruft bei Kaninchen ausgesprochenen Rausch hervor mit nachfolgender tiefer Narkose. Nach grossen Portionen gehen die Tiere an Atmungslähmung zu Grunde. Applikation erfolgte subkutan.

Versuch V.

5. Kaninchen. Gewicht 820 gr. Am 25. Januar 1904, 5 Uhr 20′ Nachmittag 1,0 gr. Paraldehyd. 5 Uhr 30′ : leises Zittern, Gang etwas schwankend; das Tier läuft aufgeregt umher. 5 Uhr 40′ : die Unruhe hat aufgehört, geringe Narkose. Atem rasch, Herzschlag ziemlich normal. 5 Uhr 55′ : das Tier liegt ganz ruhig, reagiert noch auf Reize. Bis 7 Uhr 30′ ist der Zustand unverändert. Am nächsten Tag ganz normal. Beginn der Karenz am 29 Januar.

Am 4 Februar 1904, (6. Tag der Karenz) beträgt das Gewicht 650 gr. (Verlust 170 gr. [20 %]). Nachmittag 4 Uhr 10′, 0,7 gr. Paraldehyd. 4 Uhr 18′ : Schwinden der Unruhe. Beginn der Narkose Parese der Extremitäten. 4 Uhr 25′ : totale Narkose, das Tier reagiert auf keine Reize, Kornealreflex hat aufgehört. 4 Uhr 40′: starker Nystagmus. 5 Uhr 20′ : schweres Atmen, 20 mal in der Minute. 5 Uhr 55′ : krampfhafte Zuckungen der Muskeln. Schluss der Beobachtuug 6 Uhr 45′. Am folgenden Tag wurde das Tier tot gefunden.

Versuch VI.

6. Kaninchen. Gewicht 1350 gr. Am 18. Februar 1904, 3 Uhr 35′ Nachmittag : 10 gr. Paraldehyd. 3 Uhr 50′ : leichte Mattigkeit. 3 Uhr 55′ : unregelmässiges, schnelles Atmen, Herzschlag schwach. 5 Uhr 35′: Herzschlag normal, Atmung etwas beschleunigt : 56 Atemzüge in der Minute. Keine Narkose. Beginn des Hungerns den 19. Februar,

Am 25. Februar 1904 (6 Tag des Hungerns) Gewicht 1270 gr. (Verlust 80 gr. [60/0]). Nachmittag 3 Uhr 30′ : 0,9 gr. Paraldehyd. 3 Uhr 50′ : totale Narkose, Herzschlag normal aber schwach, Atmung normal. 4 Uhr : kein Kornealreflex. 4 Uhr 15′ : starker Nystagmus, 4 Uhr 35′ : heftiges Zittern und krampfhafte Zuckungen der Muskeln. 5 Uhr 30 : Zustand unverändert. Am nächsten Morgen war das Tier tot.

Versuch VII.

7. Kaninchen. Gewicht 400 gr. Am 2. November 1904, 4 Uhr 45′ Nachmittag : 1,0 gr, Paraldehyd. 4 Uhr 50′ schwaches Zittern, Unruhe, Nystagmus. 5 Uhr 10′ : fortgesetzte Unruhe, das Tier kann jedoch nicht gehen. Reagiert lebhaft auf Reize. 5 Uhr 20′ : die Unruhe weicht nicht. Atmung normal. 5 Uhr 30′ : die motorischen Störungen



beginnen zu schwinden, der Nystagmus hat aufgehört. 5 Uhr 40' : Zustand unverändert. Am nächsten Tag normal. Beginn der Karenz am 3. November.

Am 8. November (6. Tag der Karenz). Gewicht 1030 gr. (Verlust 310 gr. [30 %]). 11 Uhr 5' Vormittag : 0,77 gr. Paraldehyd. 11 Uhr 15' : tiefe Narkose; das Tier liegt bewegungslos. Atmung langsam und angestrengt. Kornealreflex vorhanden. 11 Uhr 25' : totale Narkose, auf Reize keine Reaktion, starker Nystagmus, Kornealreflex geschwunden. 12 Uhr 35' : Zustand unverändert. 3 Uhr Nachmittag : starke Narkose, Atmung sehr langsam und unregelmässig ; das Tier reagiert auch auf starke Reize schlecht. 6 Uhr : die Narkose besteht noch, aber in geringem Masse. Folgenden Tag ist das Tier normal.

Versuch VIII.

8. Kaninchen. Gewicht 1390 gr. Den 2. November 1904, Nachmittag 4 Uhr 45' : 1,0 gr. Paraldehyd. 4 Uhr 55' : leichte Narkose, Reaktion auf Reize. Atmung normal. 5 Uhr 10' : das Tier liegt regungslos; Kornealreflex erhalten ; schwaches Zittern der Muskeln. 5 Uhr 40' : Zustand unverändert. Schluss der Beobachtung 6 Uhr. Nächsten Tag ist das Tier vollkommen normal. Beginn der Karenz am 3. November.

Am 8. November 1904 (6. Tag der Karenz) Gewicht 1100 gr. (Verlust 290 gr. [26 %]). Vormittag 11 Uhr 10' : 0,80 gr. Paraldehyd. 11 Uhr 20' : tiefe Narkose, das Tier liegt bewegungslos, reagiert auch auf starke Reize nicht. Kornealreflex sehr träge, Atmung langsam. 11 Uhr 30' : totale Narkose, Atmung unregelmässig, Herzschlag normal, Nystagmus, kein Kornealreflex. Narkose bis zum Schlusse der Beobachtung, 12 Uhr 30', unverändert. Nachmittag 3 Uhr : die Narkose besteht noch. Atmung sehr oberflächlich und langsam. Das Tier reagiert ein wenig auf Reize. 6 Uhr : Narkose noch in geringem Grade vorhanden. Folgenden Tag ist das Tier normal.

Aus den Experimenten geht hervor, dass hungernde Kaninchen (gleichviel ob sie blos Hungern oder aber auch Dursten) das Paraldehyd viel schlechter vertragen, als gut genährte. Die Dosis, die auf das normale Tier nur eine geringe Wirkung ausübt, der Gewichtsabnahme entsprechend reduziert, hat nach sechstägiger Karenz resp. 6 tägigem Hungern je einmal (Versuch V und VI) tötliche, nach 6 tägiger Karenz (Versuch VII und VIII) in zwei Fällen sehr schwere Vergiftungen zur Folge.

III. Morphin.

Morphin wirkt auf Kaninchen, wie auf Pflanzenfresser im Allgemeinen, viel schwächer als auf Fleischfresser.

Laut Joffroys und Lervaux's Beobachtung beträgt die minimale tötliche Dose salzsauren Morphins 32 centigr. pro kgr. Kaninchen. Es verursacht bei Kaninchen auch keine tiefe Narkose und erhöht die Reflexreizbarkeit (warscheinlich durch Sistierung der Tätigkeit des grossen Gehirnes) dermassen, dass das Tier nach grossen Dosen trotz der Narkose schon auf schwache Reize mit totalem Starrkrampfe reagiert. In meinen Experimenten wandte ich salzsaures Morphin an.



Versuch IX.

9. Kaninchen. Gewicht 1520 gr. Am 20. November 1903, 3 Uhr 50′ Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr: leichte Narkose, das Tier reagiert auf Reize normal, die hinteren Extremitäten ein wenig paretisch. Zustand unverändert bis 6 Uhr. Beginn der Karenz am 21. November.

Am 26. November 1903 (5. Tag der Karenz). Gewicht 1050 gr. (Verlust 470 gr. [30 %]). 3 Uhr 30′ Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 3 Uhr 45′: Beginn der Narkose, Parese der Extremitäten, 4 Uhr: starke, tiefe Narkose, das Tier liegt regunglos, reagiert auf keine Reize. 4 Uhr 15′: vollständige Narkose, gesteigerte Reflexe, Zusammenzucken auf schwache Berührung. 6 Uhr: Narkose unverändert. Am nächsten Tag war das Tier tot.

Versuch X.

10. Kaninchen. Gewicht 1270 gr. Am 27. November 1903, 3 Uhr 45′ Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr: schwache Betäubung, geringes Nachschleppen der hinteren Extremitäten. 4 Uhr 45′: das Tier sitzt unbeweglich, reagiert auf Reize. Zustand unverändert bis 6 Uhr. Beginn der Karenz am 28. November.

Am 4. Dezember 1903 (6. Tag der Karenz) Gewicht 1010 gr. (Gewichtsabnahme 26 gr. [20 %]). 4 Uhr Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr 10′: schwache Narkose, Parese der Extremitäten. 4 Uhr 30′: tiefe Narkose, dabei gesteigerte Reflexe. 5 Uhr: auf lautes Geräusch oder leise Berührung krampfhafte Zuckungen. 5 Uhr 40′: heftiger Krampf, der Atem bleibt aus. Das Tier ist tot.

Versuch XI.

11. Hungerndes Kaninchen. Gewicht 1550 gr. (während fünftägigen Hungerns verloren 150 gr. [9,6 %]). Den 22. Dezember 1903, 11 Uhr Vormittag: 22 centigr. Morph. hydrochlor. 11 h. 10′: leichte Narkose, Atmung sehr langsam, 9 Atemzüge in der Min., Reflexe gesteigert, 11 Uhr 30′: krampfhafte Zusammenziehungen in den Muskeln, stetig zunehmende Reflexerregbarkeit. Spastische Parese der Extremitäten. 12 Uhr 20′: heftiges Zittern am ganzen Körper, dann heftiger Krampf. 12 Uhr 30′: totaler Starrkrampf: der Atem stockt, wird aber durch künstliche Atmung wieder hergestellt. 1 Uhr: die Krämpfe dauern fort, Herzschlag unregelmässig, 1 Uhr 15′: der Krampf hört plötzlich auf, der Atem bleibt aus. Kein Kornealreflex. Das Tier ist tot.

Versuch XII.

12. Kaninchen. Gewicht 1020 gr. Am 8 Januar 1904, 3 Uhr 45′ Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 3 Uhr 55′: das Tier ist volkommen wach, geringe Erregtheit. 4 Uhr 10′: noch keine Narkose. 4 Uhr 29′: keinerlei Wirkung, 5 Uhr: Zustand unverändert. Beginn der Karenz am 9. Januar.

Am 14. Januar 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 720 gr. (Verlust 300 gr. [29 %]). 3 Uhr 10′ Nachmittag: 10 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr: Narkose, sehr langsames Atmen 16 mal in der Minute, Reflexe gesteigert. 4 Uhr 25′: das Tier liegt regungslos, 12 Atemzüge in der Minute. Auf schwache Berührung zuckt der ganze Körper zusammen. 5 Uhr 15′: Narkose und Reflexerregbarkeit unverändert. Schluss der Beobachtung 6 Uhr. Nächsten Morgen war das Tier tot.



Versuch XIII.

13. Kaninchen. Gewicht 1120 gr. Den 21. Januar 1904, 4 Uhr 35′ Nachmittag: 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr 40′: Beginn der Narkose. 4 Uhr 45′: Atmung langsam: 20 Atemzüge in der Minute. Reflexe kaum gesteigert, Herzschlag normal. 4 Uhr 50′: leichte Parese der Extremitäten. 5 Uhr: die Atmung wird besser, 27 Atemzüge in der Minute. 5 Uhr 10′: Narkose vollkommen geschwunden, das Tier geht umher. Beginn des Hungerns am 22. Januar.

Am 27. Januar 1904 (5. Tag des Hungerns). Gewicht 1040 gr. (Gewichtsabnahme 80 gr. [7 %]). 4 Uhr 30′ Nachmittag, 14 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr 35′: Es stellt sich Narkose ein, das Tier ist kaum im Stande zu gehen, Atmung sehr langsam, 10 Atemzüge in der Minute. 4 Uhr 40′: hochgradige Reflexerregbarkeit. 5 Uhr 45′: plötzlich sehr heftiger Krampf, vollständiger Opisthotonus, Ausbleiben des Atems Nach 1—2 Minuten vergeht der Krampf und das Tier liegt vollkommen betäubt da. 6 Uhr 15′: neuerdings ein heftiger Krampf; die Augen treten stark heraus, der Kornealreflex hört auf. Nach Pausen von einigen Minuten wiederholen sich die Krämpfe. Dieser Zustand dauert fort bis zum Schluss der Beobachtung. 7 Uhr nächsten Morgen ist das Tier normal.

Wie die Versuche zeigen, steigert sich die Wirkung des Morphins durch die Inanition ausserordentlich. Die verwendete Quantität Morphins hatte auf die normalen Tiere blos eine sehr geringe Wirkung. Schon nach fünftägigem Hungern und Dursten jedoch (Versuch IX und X) führte die nämliche Dosis den Tod des Tieres herbei. Dass auch hier die gesteigerte Wirkung nicht auf den Wassermangel des Organismus und die damit verbundene grössere Konzentration des Giftes im Blute zurückzuführen ist, war an dem blos hungernden, mit Trinkwasser versehenen Kaninchen (Versuch XI und XII) ersichtlich. Und dass die Wirkung auch von der Gewichtsabnahme ganz unabhängig ist, beweisen die Experimente XII und XIII, anlässlich welcher ich die Quantität des Morphins im Verhältnis zum Körpergewichte verringerte.

IV. Aethylalkohol.

Applikation per os. Die in den Protokollen angegebene Dose bezieht sich auf absoluten Alkohol.

Versuch XIV.

14. Kaninchen. Gewicht 1550 gr. Am 18. Februar 1904, Nachmittag 5 Uhr 10′: 10 gr. Alkohol. 5 Uhr 15′: Atmung sehr rasch. 5 Uhr 20′: Beginn der Narkose, Parese der hinteren Extremitäten. 5 Uhr 40′: das Tier liegt auf der Seite und ist ausser Stande aufzustehen. 5 Uhr 45′: starker Tonus der Muskeln in den Extremitäten. 5 Uhr 50′: heftiger Nystagmus, Kornealreflex träge, Atmung sehr beschleunigt. 9 Uhr: der Kornealreflex hat aufgehört, Atmung langsamer. Schluss der Beobachtung 6 Uhr 35′. Nächsten Morgen war das Tier tot.



Versuch XV.

15. Kaninchen. Gewicht 1500 gr. Den 12. Februar 1904, 4 Uhr Nachmittag: 10 gr. Alkohol. 4 Uhr 5′: Atmuug sehr rasch. 4 Uhr 15′: vollständige Narkose, Nystagmus, Kornealreflex träge, Atmung und Herzschlag sehr beschleunigt. 4 Uhr 50′: Zustand unverändert. 5 Uhr 10′: das Tier liegt narkotisiert, macht jedoch Laufbewegungen mit den Extremitäten. Atmung sehr oberflächlich. Schluss der Beobachtung 5 Uhr 30′. Beginn der Karenz am 14. Februar.

Am 19. Februar 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 1220 gr. (Verlust 280 gr. [18 %]). 3 Uhr 50′ Nachmittag: 8 gr. Alkohol. 4 Uhr: Beginn der Narkose. 4 Uhr 5′: totale Narkose, Parese der Extremitäten, Atmung rasch: 60 Atemzüge in der Minute, Kornealreflex träge, heftiger Nystagmus. 4 Uhr 10′: dass Tier stösst mit den Hinterfüssen und bemüht sich aufzustehen; Unruhe. Kein Kornealreflex. 4 Uhr 40′: heftige Bewegungen, Laufversuche. 5 Uhr: das Tier liegt ganz bewegungslos. Herzschlag normal. Atmung unverändert rasch. Schluss der Beobachtung 5 Uhr 30′. Nächsten Tag ist der Zustand normal.

Versuch XVI.

16. Kaninchen. Gewicht: 1370 gr. Am 24. Februar 1904, 4 Uhr 30′ Nachmittag: 10 gr. Alkohol. 4 Uhr 40′: Atmung sehr beschleunigt. 4 Uhr 45′: vollständige Narkose, Lähmung der Extremitäten, Atmung und Herzschlag rasch. 5 Uhr: kein Kornealreflex. Der Zustand dauert unverändert fort bis zum Schlusse der Beobachtung um 6 Uhr 30′. Nächsten Morgen war das Tier tot.

Versuch XVII.

17. Kaninchen. Gewicht 1000 gr. Am 25. Februar 1904, 5 Uhr 50′ Nachmittag: 8 gr. Alkohol. 4 Uhr: das Tier ist betäubt; Atmung schnell: 80 Atemzüge in der Minute. Muskeln im Tonus. 4 Uhr 15′: Kornealreflex vorhanden, leichter Nystagmus. 4 Uhr 25′: tiefe Narkose, Kornealreflex träge. 5 Uhr 30′: totale Narkose, kein Kornealreflex. Schluss der Beobachtung 6 Uhr. Am folgenden Tag war das Tier tot.

Versuch XVIII.

18. Kaninchen. Gewicht 1270 gr. Am 1. März 1904, 5 Uhr 20′: Beginn der Narkose. 5 Uhr 30′: tiefe Narkose, Atmung beschleunigt: 60 Atemzüge in der Minute. 6 Uhr 30′: die tiefe Narkose unverändert bis zum Schlusse der Beobachtung. Das Tier ist am nächsten Tag normal. Beginn der Karenz am 2. März.

Am 7. März 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 990 gr. (Verlust 280 gr. [22 %]). 5 Uhr 30′ Nachmittag: 36 gr. Alkohol. 5 Uhr 35′: Beginn der Narkose. 5 Uhr 50′: schwere Narkose, Muskeln im Tonus. 5 Uhr 55′: schwacher Nystagmus. 6 Uhr 30′: Narkose unverändert, Atmung normal. Schluss der Beobachtung. Das Tier ist am folgenden Tag normal.

Versuch XIX.

19. Kaninchen. Gewicht 1000 gr. Am 1. März 1904, 5 Uhr 20′ Nachmittag: 5 gr. Alkohol. 5 Uhr 30′: leichte Narkose, rasches Atmen: 80 Atemzüge in der Minute. 5 Uhr 50′: tiefe Narkose, sehr heftiger Nystagmus. Das Tier streckt den Kopf plötzlich zurück und die Extremitäten krampthaft vor.



Kornealreflex sehr träge. 6 Uhr 30′ : Narkose unverändert. Am nächsten Tag ist das Tier normal und beginnt am 2. März zu hungern.

Am 7. März (5. Tag des Hungerns) Gewicht 740 gr. (Verlust 260 gr. [26 %]). 5 Uhr 30′ Nachmittag : 36 gr. Alkohol. 5 Uhr 35′ : vollständige Narkose, Kornealreflex träge. 5 Uhr 40′ : Atmung und Herzschlag normal. 5 Uhr 50′ : kein Kornealreflex. 6 Uhr 30′ : Zustand unverändert. Am folgenden Tag normal.

Wir sehen, dass im Gegensatze zu den weiter oben behandelten Mitteln Aethylalkohol auf hungernde Kaninchen nicht intensiver als auf normale wirkt. Während die angewendete Quantität Alkohol das normale Tier ausserordentlich schwer, in drei Fällen (XIV. XVI. und XVII. Experiment) sogar tötlich vergiftete, hatte die gleiche oder die im Verhältnis zur Gewichtsabnahme reduzierte Menge Alkohols bei den hungernden Tieren in keinem Falle eine tötliche Vergiftung zur Folge.

V. Amylenhydrat.

Die Wirkung des Amylenhydrates [$(CH_3)_2.C_2H_5.COH$] ist identisch mit der des Paraldehydes, doch verursacht das Amylenhydrat bei Kaninchen auch in kleineren Dosen Narkose. Während es im Organismus des Menschen und des Hundes vollkommen verbrennt, wird es vom Kaninchen mit Glykuronsäure vereint ausgeschieden. In meinen Experimenten verabreichte ich das Amylenhydrat auf dem Wege des Magens.

Versuch XX.

20. Kaninchen. Gewicht 1450 gr. Am 10 Oktober 1904. 11 Uhr 40′ Vormittag : 0,5 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 50′ : leichte Narkose, geringe Paresis der Extremitäten. 12 Uhr. : Atmung und Herzschlag normal, kaum wahrnehmbare Narkose. 12 Uhr 30′ : Zustand ganz normal. Schluss der Beobachtung. Beginn der Karenz am 10. Oktober.

Am 19 Oktober 1904 (8. Tag der Karenz) Gewicht 1050 gr. (Verlust 400 gr. [27 %). 7 Uhr Nachmittag : 0,36 gr. Amylenhydrat. 7 Uhr 20′ : noch keine Narkose, das Tier zieht beim Gehen die hinteren Extremitäten ein wenig nach. 7 Uhr 30′ : leichte Betäubung, Gang träge, Atmung normal, Zustand unverändert bis zum Schlusse der Beobachtung, 8 Uhr. Am nächsten Tag normal.

Versuch XXI.

21. Kaninchen. Gewicht 1270 gr. Am 12. Oktober 1904, 4 Uhr 40′ Nachmittag : 0,5 gr. Amylenhydrat. 4 Uhr 20′ : Narkose, Parese der Extremitäten; das Tier reagiert auf Reize. 4 Uhr 30′ : das Kaninchen sitzt regungslos; leichte Narkose unverändert bis 6 Uhr. Zustand am folgenden Tag normal. Beginn der Karenz am 13. Oktober.

Am 18. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 920 gr. (Verlust 350 gr. [27,9 %]). 11 Uhr 30′ Vormittag : 0,36 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 35′ : leichte Narkose. Atmung normal, Bewegungen träge. 11 Uhr 40′ : das Tier reagiert auf Reize; 12 Uhr : das Tier erhebt sich auch spontan; die Narkose beginnt zu schwinden. Zustand unverändert, bis 1 Uhr Nachmittag noch schwache Betäubung. Abends normal.



Versuch XXII.

22. Kaninchen. Gewicht 1370 gr. Am 12. Oktober 1904, Nachmittag 4 Uhr 15' : 0,5 gr. Amylenhydrat. Nachmittag 4 Uhr 25' : keine Wirkung. 4 Uhr 35' : leichte Parese der hinteren Extremitäten. 4 Uhr 35' : Zustand ganz normal. Beginn der Karenz am 13. Oktober.

Am 18. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 1050 gr. (Verlust 350 gr. [23 %]). 7 Uhr Nachmittag : 0,36 gr. Amylenhydrat. 7 Uhr 20' : leichte Narkose, Atmung normal, das Tier reagiert auf Reize. 7 Uhr 30' : Narkose etwas gesteigert, Gang schwankend. 7 Uhr 45' : Zustand unverändert. Nächsten Tag normal.

Versuch XXIII.

23. Kaninchen. Gewicht 1190 gr. Den 21. Oktober 1901, Vormittag, 11 Uhr 10' : 0,6 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 20' : Beginn der Narkose; auf schwache Reize keine Reaktion; die hinteren Extremitäten werden beim Gehen ein wenig nachgeschleppt, Atmung normal. 12 Uhr 45' : keine Steigerung der Narkose. Schluss der Beobachtung. Beginn der Karenz am 22. Oktober.

Am 27. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 930 gr. (Verlust 260 gr. [22 %]). 11 Uhr 50' Vormittag : 0,47 gr. Amylenhydrat. 12 Uhr : leichte Narkose. 12 Uhr 10' : gesteigerte Narkose, doch reagiert das Tier auf stärkere Reize. 12 Uhr 20' : Erregtheit; das Tier beginnt zu gehen, schwankt ein wenig. 12 Uhr 35' : Schwinden der Narkose. Das Tier reagiert auf Reize gut und geht umher. 1 Uhr : Zustand vollständig normal.

Versuch XXIV.

24. Kaninchen. Gewicht 1520 gr. Den 21. Oktober 1904. 11 Uhr 15' Vormittag : 0,76 gr. Amylenhydral. 11 Uhr 30' : Narkose; das Tier reagiert auf Reize und liegt bewegunglos. Leises Zittern am ganzen Körper. 12 Uhr 40' : vollständige Narkose, Aufschrecken in Folge starker Reize. Das Tier bemüht sich aufzustehen, ist aber nicht im Stande. 1 Uhr : Zustand unverändert, Nachmittag normal. Beginn der Karenz am 22. Oktober.

Am 27. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht : 1190 gr. (Verlust 330 gr. [27 %]). 11 Uhr 35' Vormittag : 0,59 gr. Amylenhydrat. 12 Uhr 5' : das Tier fällt im Gehen um, atmet langsam, 32 Mal in der Minute, streckt die hinteren Extremitäten von sich. 12 Uhr 15' : erfolglose Bemühungen aufzustehen. 12 Uhr 30' : Schwinden der Narkose, heftige Bewegungen. 12 Uhr 45' : Bewegungen noch begrenzt, doch macht das Tier schon einige Schritte. 1 Uhr : Narkose fast ganz vergangen; sitzende Stellung. Das Tier kann gehen und ist Nachmittag normal.

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass hungernde Kaninchen gegen Amylenhydrat nicht empfindlicher sind als normal ernährte Tiere.

VI. Aethylurethan.

Das Aethylurethan ($CO\ NH_2.OC_2H_5$) hat bei Kaninchen in der Dose von 1 gr. Narkose zur Folge. Grössere Dosen verursachen kataleptische Starrheit. Der Narkose geht in der Regel eine ausgesprochene Unruhe voraus. Anwendung : in wässeriger Lösung subkutan.

Versuch XXV.

25. Kaninchen. Gewicht 1420 gr. Am 7. Juli 1904, 9 Uhr 25' Vormittag : 1 gr. Urethan. 9 Uhr. 35' : rasches Atmen, die anfängliche Unruhe beginnt zu schwinden. 9 Uhr 45' : leichte Narkose, das Tier reagiert auf Reize gut; Atmung beschleunigt, Herzschlag normal. 10 Uhr 30' leichte Narkose noch vorhanden. 11 Uhr : Schwinden der Narkose. Schluss der Beobachtung. Beginn der Karenz am 8 Juli.

Am 13 Juli 1904 (5 Tag der Karenz) Gewicht 1150 gr. (Verlust 270 gr. [19 %]). 3 Uhr 25' Nachmittag : 0,80 gr. Urethan. 3 Uhr 35' : leichte Narkose, Extremitäten etwas paretisch. 3 Uhr 40' : das Tier reagiert auf Reize; Gang ein wenig schwankend. 3 Uhr 50' : keine Steigerung der Narkose. Schluss der Beobachtung 5 Uhr. Zustand folgenden Tag normal.

Versuch XXVI.

26. Kaninchen. Gewicht 1470 gr. Am 25 Juli 1904, 4 Uhr Nachmittag : 2 gr. Urethan. 4 Uhr 5' : sehr rascher Atem, grosse Unruhe. 4 Uhr 10' : Unruhe geschwunden, Atem noch rasch. 4 Uhr 15' : leichte Narkose, 4 Uhr 25' : starke Narkose, keine Reaktion auf Reize. 4 Uhr 35' : gesteigerte Narkose, Kornealreflex normal. Das Tier ist auch den nächsten Tag noch betäubt; Gang schwankend, Bewegungen träge. Beginn der Karenz am 26. Juli.

Am 1. August 1904 (7. Tag der Karenz) Gewicht 1080 gr. (Verlusf 390 gr. [26 %]). 9 Uhr Vormittag : 1,5 gr. Urethan. 9 Uhr 10' : Beginn der Narkose, Parese der hinteren Extremitäten. 9 Uhr 20' : tiefe Narkose. Das Tier reagiert noch auf starke Reize. 9 Uhr 30' : Narkose unverändert. Kornealreflex vorhanden. Am folgenden Tag ist das Tier noch betäubt, abends normal.

Versuch XXVII.

27. Kaninchen. Gewicht 1500 gr. Am 26 Juli 1904, 4 Uhr 5' Nachmittag : 2 gr. Urethan. 4 Uhr 15' : Beginn der Narkose; das Tier reagiert auf Reize, Kornealreflex, träge, Atmung und Herzschlag normal. Zustand unverändert bis zum Schluss der Beobachtung, 6 Uhr. Am nächsten Tag ist das Tier noch betäubt, Abends normal, Beginn der Karenz am 27. Juli.

Am 1. August 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 1200 gr. (Verlust 300 gr. [20 %]). 9 Uhr 10' Vormittag : 1,6 gr. Urethan. 9 Uhr 15' : Beginn der Narkose, schwankender Gang. 9 Uhr 30' : tiefe Narkose; das Tier reagiert auf Reize nicht. Kornealreflex vorhanden. Atmung normal. Zustand unverändert. Im Laufe des nächsten Vormittages ist das Tier noch betäubt, Nachmittag normal.

Versuch XXVIII.

28. Kaninchen. Gewicht 1490 gr. Am 21. September 1904. 4 Uhr 5' Nachmittag : 2 gr. Urethan. 4 Uhr 15' : Beginn der Narkose, Gang unsicher, Atmung normal. 4 Uhr 25' : tiefe Narkose; das Tier liegt regungslos, reagiert auf Reize nicht. 4 Uhr 50' : vollständige Narkose. Nächsten Tag ebenfalls. Am 23. September Morgens normal. Beginn der Karenz am 21. September.

Am 25. September 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 1140 gr. (Verlust 350 gr. [23 %]). 3 Uhr 10' Nachmittag : 1,5 gr. Urethan. Das Tier ist noch munter. 3 Uhr 30' :



die Narkose hat sich eingestellt; keine Reaktion auf Reize, Atmung und Herzschlag normal. 4 Uhr : totale Narkose. Zustand unverändert bis 7 Uhr Abends. Am nächsten Tag normal.

Versuch XXIX.

29. Kaninchen. Gewicht 1390 gr. Am 22. September 1904, 4 Uhr Nachmittag : 1,5 gr. Urethan. 4 Uhr 15′ : Narkose; das Tier macht Bewegungen, kann aber nicht gehen. 4 Uhr 30′ : tiefe Narkose: das Kaninchen liegt regungslos, reagiert auf keine Reize. Atmung und Herzschlag normal, Narkose unverändert bis 7 Uhr. Zustand am folgenden Tag normal. Beginn der Karenz am 23. September.

Am 26. September 1904, (4 Tag der Karenz) Gewicht 1040 gr. (Verlust 340 gr. [24 %]). 6 Uhr 20′ Nachmittag : 1 gr. Urethan. 6 Uhr 30′ : Zustand noch normal. 6 Uhr 35′ : beginnende Narkose; das Tier kann gehen, schwankt ein wenig. 6 Uhr 45′ : leichte Narkose, sitzende Stellung; auf Reize versucht das Tier zu gehen; Parese der hinteren Extremitäten; das Tier fällt im Gehen auf die Seite. 6 Uhr 55′ : das Kaninchen schläft ruhig, wird von Reizen aufgeschreckt und kann nicht gehen. Zustand unverändert bis 7 Uhr 30′ : am nächsten Tag normal.

Die Experimente zeigen, dass hungernde Kaninchen vom Urethan nicht schwerer, als gut genährte vergiftet werden; es wird demnach die Wirkung des Urethans durch die Inanition überhaupt nicht gesteigert.

Die Resultate sämmtlicher Versuche sind im Folgenden zusammengefasst :

1) Der Organismus verträgt Chloralhydrat, Paraldehyd und Morphin im Zustande der Inanition viel schlechter, als im normalen.

2) Eine Dosis dieser Medikamente, welche auf gut genährte Tiere nur ganz leicht narkotisirend wirkt, verursacht in der Karenz tötliche Vergiftungen, gleichviel ob subkutan oder per os appliziert.

3) Diese gesteigerte Wirkung ist weder auf die Gewichtsabnahme des inanitischen Körpers, noch auf den Wassermangel des Organismus zurückzuführen, denn sie blieb dieselbe, sowohl wenn die ursprüngliche Dosis im Verhältnis zur Gewichtsabnahme verringert wurde, als auch wenn die Versuchtiere reichlich mit Wasser versehen waren.

4) Die Wirkung des Aethylalkohols, des Amylenhydrates und des Aethylurethans wird durch die Inanition nicht gesteigert.

(Siehe Tabelle auf Seite 479.)

Zur Deutung der oben mitgeteilten Versuchsergebnisse ist es vor allem notwendig zu erwägen, welche unter den durch Inanition hervorgerufenen Veränderungen des Organismus es seien, die eine Steigerung der Intensität der Arzneimittelwirkung hervorzubringen im stande sind.

Drei der wichtigsten Folgezustände des Hungerns : 1) die Gewichts-

abnahme, 2) die Wasserarmut des Organismus und 3) der leere Magen, die einen wesentlichen Einfluss auf die Arzneimittelwirkung ausüben könnten, kommen infolge der oben geschilderten Versuchsanordnung ausser Betracht. Desgleichen fällt auch die von NOTHWANG mit Recht

NUMMER des Experimentes	NARKOTIKUM	VERLAUF der Vergiftung bei gut genährtem Tiere	URSACHE der Inanition	GEWICHTS-ABNAHME des Tieres in gr.	GEWICHTS-ABNAHME des Tieres in %	VERLAUF der Vergiftung bei Inanition
1.	Chloralhydrat	sehr leichte Narkose	8 Tage Karenz	400	28	exitus letalis
2.	»	keine »	5 » »	350	35	» »
3.	»	» »	4 » Hungern	210	19	» »
4.	» (*)	—	9 » »	250	18	totale Narkose
5	Paraldehyd	sehr leichte Narkose	5 » Karenz	170	20	exitus letalis
6.	»	keine »	5 » Hungern	80	6	» »
7.	»	geringe Unruhe	5 » Karenz	310	30	totale Narkose
8.	»	leichte Narkose	5 » »	290	26	» »
9.	Morphin hydrochl.	» »	4 » »	470	30	exitus letalis
10.	» »	» Betäubung	5 » »	260	20	» »
11.	» » (*)	—	5 » Hungern	150	9,6	» »
12.	» »	keine Wirkung	4 » Karenz	300	29	» »
13.	» »	leichte Narkose	4 » Hungern	80	7	sehr schwere Vergiftung mit heftigen Krämpfen.
14.	Aethylalkohol	exitus letalis	—	—	—	—
15.	»	sehr schwere Vergiftung	4 Tage Hungern	280	18	sehr schwere Vergiftung, nächsten Tag normal.
16.	»	exitus letalis	—	—	—	—
17.	»	» »	—	—	—	—
18.	»	tiefe Narkose	4 Tage Karenz	280	22	tiefe Narkose
19.	»	» »	4 » »	260	26	» »
20.	Amylenhydrat	leichte »	7 » »	400	27	leichte »
21.	»	» »	5 » »	350	27,9	» »
22.	»	keine »	5 » »	350	23	sehr leichte Narkose
23.	»	leichte »	5 » »	260	22	leichte Narkose
24.	»	Narkose	5 » »	330	27	Narkose
25.	Aethylurethan	leichte Narkose	4 » »	270	19	leichte Narkose
26.	»	tiefe »	6 » »	390	26	tiefe »
27.	»	» »	5 » »	300	20	» »
28.	»	totale »	4 » »	350	23	totale »
29.	»	tiefe »	3 » »	340	24	Narkose

(*) In diesen beiden Fällen vergiftete ich normale Tiere nicht, sondern gab dem hungernden Tiere jene Quantität Gift ein, die nach der Karenz den Tod zur Folge hatte.

betonte Hemmung der Ausscheidungen für diejenigen unter meinen Versuchen weg, in denen die Tiere mit Trinkwasser stets versorgt waren.

Es ergibt sich zunächst die Frage, ob und inwieferne die dem normal ernährten Tiere eigenthümliche Umwandlung der Gifte innerhalb des Organismus durch die Inanition beeinflusst wird? Morphin und wahrscheinlich auch Paraldehyd verlassen den Organismus zum grossen Teil unverändert; denn jenes wird offenbar nur zu einem Teile in Oxydimorphin verwandelt, dieses gar nur zu einem Bruchteile zu CO_2 und H_2O verbrannt. Das Chloralhydrat verbindet sich bekanntlich nach vorausgegangener Reduktion, mit Glykuronsäure zur unwirksamen Urochloralsäure. Wenn P. MAYER's (7) Behauptung, dass das hungernde Tier dieser Synthese nicht fähig sei, sich bewahrheitet hätte, würde die gesteigerte Wirkung des Chloralhydrats keiner weiteren Erklärung bedürfen. Nun hat aber FENYVESSY (8) diese Behauptung durch zahlreiche Versuche widerlegt. Auch wäre es a priori denkbar, dass die Wirkung des Chloralhydrates — wenigstens bei Applikation in den Magen — durch Abnahme des Glykogengehaltes in der Leber hungernder Tiere gesteigert wird : nun wissen wir aber seit NEBELTHAUS (9) Versuchen, dass sich in der von Glykogen durch Hungern befreiten Leber gerade durch narkotisierende Mittel Glykogen anhäuft.

Die durch Inanition bemerkten Veränderungen der biochemischen Prozesse — soweit jene uns heute bekannt sind — können demnach nicht als Ursache der gesteigerten Arzneimittelwirkung angesehen werden.

Wenn die gesteigerte Empfindlichkeit des hungernden Tieres auf sämmtliche Arzneimittel sich bezöge, müssten wir einfach annehmen, dass die chemischen Vorgänge zwischen Arzneimittel und Protoplasma der durch die Inanition veränderten Organzellen energischer als sonst sich abspielten. So kam auch z. B. ADUCCO (l. c.) der die Wirkung dreier von ihm untersuchten Stoffe durch die Inanition gesteigert fand, zur Schlussfolgerung, dass das Zellprotoplasma während des Hungerns in ein labileres Stadium geraten müsse.

Nun sahen wir jedoch, dass die verschiedenen Arzneimittel ja sogar *verschiedene zu einer und derselben pharmakodynamischen Gruppe gehörigen Medikamente* in ihrer Wirkung durch die Inanition verschiedenartig beeinflusst werden. Diese Tatsache gewinnt an Bedeutung, wenn man bedenkt, dass es sich um Stoffe handelt, die in ihrer Wirkung einander nahe stehen, und doch die oben geschilderten, sonst noch nirgend verzeichneten prinzipiellen Unterschiede aufweisen. Es fragt sich nun, was die Ursache dieses Unterschiedes sein mag? Betrachten wir die chemische Struktur

der geprüften Stoffe, die bei der Inanition *keine* gesteigerte Wirkung erzielten, wenn sie auch nicht zur selben chemischen Gruppe gehören, doch einen gemeinsamen Bestandteil enthalten; das Aethylradikal. Ich kann mich der Annahme gegenüber nicht ganz verschliessen, dass sich die Wirkung des Aethylalkoholes bei Inanition darum nicht steigerte, weil der hungernde Organismus den Alkohol als Energiequelle ausnützt. Hingegen finden wir kaum einen Zusammenhang in der chemischen Struktur jener Stoffe, deren Wirkung durch Inanition gesteigert wurde.

Was den Mechanismus der Wirkung narkotischer Mittel anbelangt, so verfügen wir seit den Untersuchungen HANS MEYERS (10 und E. OVERTONS (11) über Kenntnisse, die wir bezüglich Arzneien anderer Art vermissen und die eine einheitliche Erklärung der narkotischen Wirkung ermöglichen. Die Resultate dieser Untersuchungen sind folgende : Jeder chemisch indifferente Stoff, welcher sich in Fett oder in fettartigen Stoffen löst, wirkt, in die Zellen eingedrungen, narkotisierend, zu allererst und in höchstem Masse erfolgt diese Wirkung in solchen Zellen, in denen diese fettigen Stoffe vorwalten und in welchen die Zellentätigkeit mit denselben in engem Zusammenhange steht. Die relative Kraft der Narkotika hängt ab von ihrer mechanischen Affinität zu den fettartigen Stoffen einerseits, und zu den anderen Bestandteilen des Körpers (hauptsächlich Wasser) andererseits. Im Einklange hiemit steht die Tatsache, dass die narkotische Kraft eines Stoffes, tatsächlich desto grösser ist, je bedeutender seine Lösbarkeit in Fett ist, im Vergleich zu seiner Lösbarkeit in Wasser. $\left(\text{Teilungsköeffizient } Q = \frac{\text{Oel}}{\text{Wasser}}\right)$(1).

Es liegt mir ferne, beweisen zu wollen, dass der Prozess der Narkose, der im Organismus höherer Tiere von unzähligen uns gegenwärtig unbekannten Faktoren beeinflusst wird, in obiger Hypothese seine volle Erklärung findet. Auch will ich nicht beweisen, dass diese Hypothese vollends genügt, um das abweichende Verhalten der verschiedenen Narkotika im Zustande der Inanition zu begründen. Dies kann mein Zweck schon deshalb nicht sein, weil die Wahl der zu den Versuchen

(1) Der Teilungskoëffizient des Chloralhydrates war auffallend klein im Vergleiche zu dessen narkotischer Kraft. Den Grund dieses Umstandes fand man darin, dass sich der Wert des Q auf Wasser und Oel bezieht, nicht auf Blut und Hirnlipoide; und ARCHANGELSKY (16) fand bei Gelegenheit seiner Untersuchungen des Chloralhydratgehaltes im Gehirn, im Blut und in der Leber in den verschiedenen Stadien der Chloralhydratnarkose, dass das Gehirn dem Chloralhydrat gegenüber eine spezifische Affinität aufweist.



herangezogenen Narkotika nicht von diesem Gesichtspunkte aus getroffen war. Ich suche einfach nach dem Zusammenhange, der zwischen den von Meyer und Overton festgestellten Tatsachen und meinen Versuchsergebnissen bestehen *muss*, falls die obige Hypothese stichhaltig ist.

Vergleichen wir zu diesem Behufe die von mir untersuchten Stoffe aus dem Gesichtspunkte der Meyer-Overton'schen Theorie untereinander.

Der Teilungsköeffizient des Morphins ist nicht festgestellt; bekannt ist jedoch, dass es sich in Fett sehr leicht, in Wasser dagegen schlecht löst; sein Teilungeköeffizient daher gross ist.

Der Teilungsköeffizient des Paraldehyd = 30. Der des Chloralhydrates ist wohl, wie schon erwähnt, klein (0,22), die Affinität zum Gehirne hingegen gross. Der Teilungköeffizient des Amylenhydrates = 10, der des Aethylurethans = 1,137, der des Aethylalkoholes = 0,033. Die Gruppierung der einzelnen Stoffe nach abnehmender narkotischer Kraft und ihrer wirksamen Grenzkonzentration, ausgedrückt durch die Zahl der in einem Liter enthaltenden Grammoleküle, ergibt die folgende Reihe:

Morphin	0,00165
Chloralhydrat	0,00510
Paraldehyd	0,02500
Aethylurethan	0,04509
Amylenhydrat	0,05700
Aethylalkohol	0,27000

Es käme demnach dem Morphin die grösste, dem Aethylalkohol die kleinste narkotische Kraft zu.

Laut der Meyer Overton'schen Theorie steht die narkotische Kraft in geradem Verhältnis zur Lösbarkeit in Fett, d. i zum Teilungsköeffizienten. Bezeichnen wir nun die Giftwirkung eines Arzneimittels mit J, seinen Teilungkoëffizienten mit Q, so lässt sich folgende Gleichung aufstellen

$$J = \alpha Q \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad 1)$$

Betrachten wir nunmehr, welcher Zusammenhang zwischen der *Wirkungsintensität* des Giftes und der *Wirkungsänderung* besteht, die wir bei der Inanition beobachteten.

Aus der obigen Zusammenstellung ist die überraschende Tatsache ersichtlich, dass die Wirkungssteigerung bei der Inanition desto bedeutender wird, je grösser des Giftes Wirkungsintensität ist (d. i. je

kleiner die wirksame Grenzkonzentration). Bezeichnen wir die durch Inanition hervorgerufene *Wirkungssteigerung* mit *Ws*. Da die Wirkungsintensität des Giftes im Sinne der 1. Gleichung mit von dem Teilungsköeffizienten in gerader Proportion abhängt, so ist

$$Ws = \beta . Q \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad 2)$$
$$Ws = \gamma J \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad . \quad 3)$$

Die 3. Gleichung bedeutet in Worten ausgedrückt, dass die Wirkung eines Narkotikums bei der Inanition desto höher steigt, je grösser die Wirkung ist, die es auf eine lebende Zelle ausübt, d. h. je grösser seine Toxizität auf den Organismus ist.

Die bei der Inanition beobachtete Wirkungssteigerung kann folglich als Masstab für die Toxizität der Narkotika dienen.

Umgekehrt ist von denjenigen Mitteln eine Steigerung der Wirkung auf das hungernde Tier zu erwarten, die auch sonst stark toxisch wirken.

Wie erwähnt, ist ein Narkotikum desto toxischer, in je grösseren Mengen es in die Zelle dringt und in je grösserer Quantität es sich mit den Lipoiden der Zellen verbindet. In der Tat sehen wir unsere obige Behauptung bestätigt, wenn wir nach dem bekannten Teilungsköeffizienten berechnen, welche Menge der in wirksamer Grenzkonzentration befindlichen Lösung der in Frage stehenden Stoffe mit den Zellenbestandteilen in Berührung kommen musste, als die Narkose erfolgte. [Das Chloralhydrat soll hier ausgenommen sein, da es sich erwies, dass sein Teilungskoeffizient den physiologischen Verhältnissen nicht entspricht(1).]

Ziehen wir nun den höherstehenden Organismus in Betracht, so müssen wir uns aus unserem speziellen Gesichtspunkte den ganzen Körper in zwei Zellengruppen geteilt vorstellen : 1) die Fett enthaltenden Zellen und 2) die übrigen, die der Einfachheit halber « Wasser » benannt werden mögen.

Wenn einem Tiere ein Narkotikum eingegeben wird, gelangt dieses zum Teil in das « Wasser », zum anderen Teil in die Fett enthaltenden Zellen (Nervenzellen, Leberzellen, rote Blutzellen, u. s. w.) und diese Verteilung wird nach dem bekannten Köeffizienten vor sich gehen. So kommt z. B. viel Chloralhydrat auf die Fett enthaltenden Zellen und wenig auf das « Wasser », während sich Aethylalkohol in gerade entge-

(1) Eine Paraldehydwasserlösung von 1 : 300 hat Narkose zur Folge. Im Sinne des Teilungsköeffizienten kommen hievon 0,0225 gr. auf die Zelle. Alkohol wirkt in einer Wasserlösung von 1 : 70. Nach dem Köeffizienten des Alkoholes konnen hievon nur 0,001 gr. vom Urethan 0,004 und vom Amylenhydrat 0,0025 gr. in die Zelle gelangen.



gengesetzter Weise verteilt. Wie steht es nun bei der Inanition? Ueber die Veränderung der Organe in der Inanition wissen wir verhälnismässig wenig, lernen jedoch aus den Beobachtungen VOIT's (12) und OHLMUELLER's (13) jene wichtige Tatsache kennen, dass während sämmtliche Organe in Folge des Hungerns einen grossen Teil ihres Gewichtes einbüssen, das Gehirn an Gewicht garnicht abnimmt, so dass es in der Inanition einen viel bedeutenderen Teil des Körpergewichtes ausmacht, als im normalen Zustande. Bei Prüfung der qualitativen Veränderungen fand OHLMUELLER, das hinsichtlich des Wassergehaltes überhaupt kein Unterschied zwischen dem normalen und dem hungernden Organismus besteht(1).

Umso grösser ist jedoch der Unterschied bezüglich des Fettgehaltes der Organe. Von grossem Interesse ist dass Faktum, dass, während die Haut 97 %, die Leber 70 % und die Muskeln 64 % ihres Fettgehaltes während des Hungerns einbüssen das Fett des Herzens unverändert bleibt und die Menge der Gehirnlipoiden sogar zunimmt. Laut VOIT beträgt diese Zunahme beim Hunde 9 %. Auch bewies FORSTER durch Bestimmung der Phosphorsäure im Gehirn und im Rückenmark, dass der Lezithingehalt des zentralen Nervensystems durch die Inanition nicht vermindert wurde.

Wie wird sich nun (nach der Hypothese MEYER-OVERTON) der

(1) Um mich davon überzeugen, ob dies auch bei Kaninchen der Fall sei, nahm ich bei diesen Versuchstieren Gehirnwägungen vor und erhielt wie aus folgender Tabelle ersichtlich, ähnliche Ergebnisse.

	Gewicht des gut genährten Kaninchen 1500 gr.	Gut genährtes Kaninchen Gewicht 1270 gr.	Mittel-Werte	Gewicht nach 6 Tagen Karenz: 920 gr. Ursprünglich 1270 gr.	Gewicht nach 7 Tagen Hungerns 1140 gr. Unsprüngliches Gewicht 1500 gr.	Mittel-Werte
Gewicht des Gehirns in gr.	7,7806	8,5905	8,1855	8,7004	9,2287	8,7355
Trockengewicht des Gehirns auf Korpergewicht bezogen in %	0,60	0,67	0,63	0,94	0,81	0,87
Trockengewicht des Gehirns in gr.	1,7666	1,9053	1,8358	1,7690	2,3079	2.0384
Trockengewicht des Gehirns auf Körpergewicht bezogen in %.	0,13	0,15	0,14	0,19	0,20	0,19
Wassergehalt des Gehirns in gr.	6,1140	6,6852	6,3996	6,9314	6,9208	6,9261
Wassergehalt des Gehirns in %.	77,5	77,8	77,6	78,2	74,9	76,5

Mechanismus einer durch zwei Narkotika verschiedener Toxizität — (z. B. Chloralhydrat und Alkohol) — herbeigeführten narkotischen Vergiftung bei Inanition gestalten? Das Chloralhydrat wird zum grössten Teil an Fett enthaltende Zellen, und zwar einerseits in « Körperzellen », anderseits in Nervenzellen, zum geringeren Teil aber in « Wasser » gebunden. Da der Teilungskoëffizient durch die Inanition nicht verändert wird, die Fett enthaltenden Zellen aber — mit Ausnahme der Gehirnzellen — den grössten Teil ihres Fettes verloren haben, so wird das Chloralhydrat seine Affinität zum Fett der Gehirnzellen in viel höheren Masse ausüben als im normalen Zustande; *die Giftwirkung wird demnach gesteigert*. Aethylalkohol wird laut der Hypothese zum grossen Teil vom « Wasser » gebunden, und nur zum geringen Teil von Fett enthaltenden Zellen. Da der Teilungskoeffizient des Alkoholes durch die Inanition nicht verändert wird, so kann nur um jene geringe Menge Alkoholes mehr in das Gehirn gelangen, welche von den Fett enthaltenden Körperzellen in Folge ihres Fettverlustes nicht aufgenommen wird. Wie aus den Experimenten ersichtlich, genügt diese Quantität Alkoholes nicht, um die Narkose merklich zu steigern (1).

Ich glaube gezeigt zu haben, dass die angeführten Versuchsergebnisse mit der MEYER-OVERTEN'schen Theorie in Einklang zu bringen sind, soferne diese auf den Hungerzustand bezogen wird. Und soferne jene Theorie zu ihrer Begründung noch weitere Beweisführung bedarf, glaube ich den ersten — am höheren Tiere ausgeführten — experimentellen Beweis erbracht zu haben.

Literatur.

1. DELAFOY : Comptes rend., t. XCIII, 1881, II, p. 432.
2. LEWIN : Compt. rend. de la Soc. Biol., 1887, p. 160.
3. ROGER : *Einfluss der Karenz auf die Resistenz der Thiere gegen einige Alkaloïde.* Ber. d. D. chem. Ges., 1888, 4 Ref. 411.
4. JORDAN : *Zur Frage über den Einfluss auf die Wirkung der Arzneimittel.* Centralbl. f. med. Wiss., 1895, p. 45.
5. ADDUCCO : *Influenza del digiuns sopra l'intensità di alcuni sustanze tossiche.* Boll. acc. med. di Roma 19, fasc. 2, p. 184, nach STOKVIS : Pharmacothérapie, 1, p. 141.

(1) Zur Ermittelung des Chloralhydrat- und Alkoholgehaltes im Gehirne normaler und hungernder Kaninchen in verschiedenen Zeitpunkten der entsprechenden Vergiftungen sind Versuche im Gange.



6. SWIRSKY : *Zur Frage über die Retention des festen Mageninhaltes beim hungernden Kaninchen.* Arch. f. exp. P. und Ph., 41, p. 143.

7. PAUL MEYER : Zeitschr. f. klinisch Med., XLVII, 68.

8. FENYVESSY : *Zur Glukuronsäurefrage.* Dieses Arch., Vol. XII, Fasc. V und VI, 1903.

9. NEBELTHAN : Zeitschr. f. Biol. XXVIII, 138.

10. HANS MEYER : *Zur Theorie der Alkoholnarkose.* Arch. f. exp. P. und Ph. 42, p. 109.

11. E. OVERTON : *Studien über die Narkose.* Jena, 1901.

12. VOIT : *Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hunger.* Zeitschr. f. Biol. II, p. 351.

13. OHLMÜLLER : *Die Abnahme der einzelnen Organen bei an Atropie gestorbenen Kindern.* Zeitschr. f. Biol. 18, p. 78.

14. ARCHANGELSKY : Arch. f. exp. Path. und Pharm. 46.

On the Action of Calycanthine

BY

ARTHUR R. CUSHNY,
Professor of Pharmacology, University College, London.

Calycanthine is an alkaloid obtained from Calycanthus glaucus (Wildenow), a plant growing wild in the Southern United States and there known as « sweet brush » or « bubby ». In a number of instances wholesale poisoning of sheep and cattle has occurred from the animals feeding on the calycanthus, which contains some sugar and is thus attractive to them. The alkaloid was first isolated by ECCLES(1) who found that about 2 % was contained in the seeds along with about 39 % of a fixed oil. His work was repeated by WILEY(2), who found about 47 % of oil in the seeds and about 4 1/4 % calycanthine in the remainder after the oil had been extracted. In 1904, Dr. H. M. GORDIN(3) read a preliminary account of the chemistry of calycanthine, giving the chemical constants and a number of colour reactions, and this was followed in 1905 by a more detailed paper(4). In this, he confirms ECCLES' statement that the alkaloid is present in the seeds or achenes to about 2 % and describes the method of isolating it.

Calycanthine proved to be a rather weak base, forming beautiful crystalline salts with a number of acids, and crystalline double salts with platinum and gold chlorides. On analysis it was found to possess the empirical formula $C_{11}H_{14}N_2$, and is thus one of the few alkaloids that are

(1) Proc. Amer. Pharm. Assoc. 1888, p. 84; Western Druggust. 1889, p. 15.
(2) American Chem. Journ., XI., p. 557, 1889.
(3) American Pharmaceutical Assoc. Kansas City, 1904.
(4) Journ. of the American Chem. Assoc. XXVII., p. 145, Feb. 1905.

crystalline at ordinary temperatures and contain no oxygen. A number of colour tests are described for calycanthine.

In regard to the pharmacological action of calycanthine little häs been done. The symptoms observed in cattle poisoned with sweet brush are given by STERNS (1), who quotes the description sent him by Mr. J. H. H. BOYD of Tennessee. The animal after eating some 8 or 10 pods of calycanthus generally goes to the nearest water and often falls dead when drinking, or it may live three or four weeks and then die. The symptoms are said to be those of nervous depression, except that noises cause a sudden jerk followed by tremors for several minutes. The eyes are white and glassy and the head is drawn backwards. Brandy, strong coffee and raw eggs are believed to have some value as antidotes. It has been found poisonous to cattle, sheep, goats, deer and other ruminants, and to squirrels, rats and dogs, while no instance of poisoning in the horse, mule, ass or pig is known. ECCLES states that 2,7 G. of the seed, containing about 0,06 G. of the alkaloid, induced no symptoms in man.

Dr. GORDIN kindly sent me some calycanthine hydrochloride and also some of the powdered and deoleated seeds for pharmacological examination (2). In order to determine whether the alkaloid is possessed of the characteristic action of the seeds, some experiments were performed on cats with the powdered seeds freed from oil. It was found that about a gramme of the powder given by the mouth elicited the same symptoms in cats as 20 to 30 mgs. of the alkaloidal salt. This amount of powdered and deoleated seed contains about 30 or 40 mgs. of alkaloid, and the dose corresponds so closely to that required of the pure salt that the whole action of the seeds may be confidently ascribed to the presence of the alkaloid; the impure form administered by the mouth naturally has to be given in somewhat larger quantities than the alkaloid dissolved in water and injected hypodermically.

The effects of the alkaloidal salt were first examined in frogs by the injection of solutions into the anterior lymph sac. The smallest quantity by which any symptoms could be elicited in frogs of about 30 G. weight, was 5 mgs. Some 20 minutes after this was injected a certain clumsiness was noticeable in the movements of the animal; it rather crawled than hopped, and when it hopped it often fell flat and had some difficulty in

(1) Bull. Torrey Botan. Club, XV., p. 208, 1888,

(2) A preliminary note on the action of calycanthine was published in Dr GORDIN's paper in the Journal of the American Chem. Assoc.



drawing up its hind legs. Spontaneous movements persisted and the animal recovered its position when laid on its back. But when this was repeated the movements of recovery became increasingly clumsy and often a number of efforts were required before the normal position was regained. No definite change in the reflexes was made out at this time, but after 12 to 24 hours, when the animal was otherwise normal in appearance, some slight increase in the reflex irritability was often present. After the injection of 10 mgs. more evident signs of poisoning were elicited in frogs of about 30 G. weight. The first symptoms were the same as those described under the smaller dose, but later the frog lost its spontaneous movements, lay flat on the table and was unable to turn when placed on its back, though it often made efforts to do so, especially when the toe was pinched or other stimulus applied. These movements were often accompanied by marked tremor, especialty of the head. The respiration persisted longer than the spontaneous movements, but finally disappeared. Later, a feeble twitch was the only response to pinching, but on shaking the dish a sudden jerk could be elicited more readily than in a normal frog. This increase in the reflex irritability was generally present only 2 or 3 hours after the injection and was often difficult to make out owing to the other motor symptoms. After 12—24 hours, the increase in the reflexes was much more evident, the slightest noise or tremor of the table causing a series of jerk contractions resembling those of strychnine poisoning except in being very short and often accompanied by tremor. Occasionally a form of spasm was seen differing from that induced by strychnine in consisting in movements of the limbs like those of crawling; this clonic movement was accompanied by opisthotonus of the trunk. The position of the frog during the intervals between these spasms was often characteristic, the thighs being half abducted and the feet brought together; during a spasm the thighs were not adducted as in strychnine tetanus. The spasms always seemed to arise from some external stimulus and when this was repeated the spasm became weaker each time until only a feeble tremor resulted. This condition of weak spasms often continued from 24 to 48 hours. Very often some improvement in the strength of the contractions appeared, but as a general rule this was temporary, the movements becoming feebler and finally disappearing and the animal being found dead after 3 to 4 days. Larger quantities, e. g. 15—20 mgs., caused very similar symptoms, but the progress was more rapid and the animal was found dead generally on the second or third day. The symptoms induced by calycanthine in the frog, then, are slowness and clumsiness and lack of coordination in the



movements, together with convulsions resembling in some features those induced by strychnine, but coming on late, and being marked by shortness, feebleness and tremor.

The character of the symptoms suggested some action on the muscles or nerve terminations. On direct stimulation of the gastrocnemius the tetanic contraction seemed normal and the muscle remained contracted and unfatigued as long as the normal. On the other hand, when an induced interrupted current was used to stimulate the sciatic nerve or lumbar plexus the muscle contracted strongly, but relaxed very soon as if more readily fatigued than usual. And the more marked the symptoms of clumsiness and weakness, the sooner did the muscle relax under rapid nerve stimulation. The weakness and clumsiness of movement exhibited by frogs under calycanthine are thus to be ascribed to the changes in the nerve ends in the muscle rather than to muscular or central nervous action, this alkaloid resembling in this feature many others such as gelseminine, sparteine, atropine and curara (in minimal doses). Like most of these alkaloids, it induces some weakness in the nerve terminations in small doses, while not leading to typical curara paralysis in large quantities. The tremor which often precedes and follows movements under calycanthine also seems attributable to the imperfect conduction of impulses and the rapid fatigue of the nerve terminations.

In addition to this peripheral action calycanthine exerts a distinct influence on the central nervous system of the frog. The reflex irritability is abnormally high and there is a tendency to strychnine-like spasms, although those under calycanthine are very much shorter and in fact are often merely jerks. This augmented reflex excitability, unlike the action on the nerve terminations, sets in comparatively late, no very marked change being apparent as a general rule, until 12—24 hours have elapsed since the injection. This late onset of central symptoms again resembles that seen under atropine. In the presence of the peripheral action, it is difficult to determine whether the nervous symptoms arise from the spinal cord only, as in strychnine, or whether the medulla oblongata may not also be involved in the action. But in several cases the spasms were not the typical tonic spasms of strychnine, but consisted rather in hurried clumsy movements of escape; again, the position of the legs was hardly that of strychnine poisoning.

Spontaneous movements persisted until a late stage in the poisoning and the frog made efforts to return from the back position, so that the higher divisions of the central nervous axis probably are not affected by

calycanthine. A certain amount of sluggishness is always present under minute doses of curara and this was not more marked under calycanthine.

Frogs that received more than 5 mgrs. generally died after a few days, even in cases where the muscular and nervous symptoms appeared less marked after 24 to 36 hours. This is not the general experience with other drugs, such as atropine, which induce similar symptoms, and suggested the examination of the circulation. It was found that calycanthine in the doses requisite to induce symptoms causes marked slowing of the heart.

Experiment I.

A frog of 40 G. weight was pithed and the heart exposed but left covered by the pericardium.

3 h. 09′ 52 beats a minute.

3 h. 12′ 10 mg. calycanthine hydrochloride injected into the lymphsac in about 1 c.c. of salt solution.

3 h. 17′ 39 beats per minute.

3 h. 23′ 15 » » »

3 h. 28′ 14 » » »

3 h. 30′ Ventricle beats 8 times per minute while the auricles beat twice or thrice to the ventricle's once.

3 h. 39′ Ventricle 4 per minute, auricle and sinus 8 per minute.

3 h. 54′ Ventricle 11 per minute. Atropine applied to the heart.

4 h. 03′ Ventricle 11 per minute.

5 h. 03′ Ventricle 20 per minute and irregular, dropping two or three beats every minute.

In other experiments atropine was injected before the calycanthine, but without changing the general character of the effects. The frog's heart is thus slowed to a marked extent by calycanthine and this is a direct muscular action, the inhibitory mechanism not being involved.

A number of experiments were performed on cats and rabbits, the calycanthine hydrochloride being injected hypodermically in solution in 1—2 c.c. of water. The injection of 5—10 mgs. per kg. body weight is followed by no distinct symptoms; 10—15 mgs. per kg. hypodermically in the rabbit have no effect for nearly two hours, but then induce distinctly exaggerated reflexes with some tremor in movement. The lowest fatal dose in the rabbit is about 20 mgs. per kilo. The symptoms come on generally about half an hour after the injection of a fatal dose and the most characteristic one is the suddet onset of tremor, which continues for a few seconds and then passes off to return after a period of rest of one or two minutes duration. These spasms appear first when the animal is approached and may be associated with some movement of escape. They are not so

marked when a heavy weight falls on the floor, but may be elicited by tapping the back. The reflexes are much exaggerated, the hind legs being pushed backwards when the back is tapped. The animal moves about spontaneously and these movements are marked by tremor and by an apparents tiffness of the legs which may, be merely the result of the tremor, however. When the animal lies still, the fore legs often begin to slip forward and are drawn back with very marked tremor. The head is held in a normal position and no opisthotonus is visible. The respiration is fairly good, some dyspnoea following the spasms but hardly more than would be present normally after such muscular exertions. The tremors become more marked and some exhaustion is visible in the intervals between them, the rabbit lying flat on the floor. Still later, a clonic convulsion occurs instead of a tremor, or rather it might be said that the tremor develops into a series of jerks in which the hind legs are rapidly extended and flexed, while the fore legs perform the movements of running. After the convulsion, the exhaustion is more profound, dyspnoea is marked and cyanosis may be made out in the ears. The animal falls on its side with fore legs extended. This interval of exhaustion is followed by renewed clonic spasms, in which, however, there is no opisthotonus. Finally the exhaustion and dyspnoea become more marked, and a clonic spasm passes into opisthotonus, after which the respiration fails to return.

In the cat the first symptoms noted are generally some increased excitability of the reflexes, attended by restlessness, and the animal often hides in corners and presents the signs of fear. When disturbed it walks with a curious stiffness in the legs and any exertion is followed by marked dyspnoea, the mouth being widely opened. When undisturbed it lies in a normal position and appears to sleep. Somewhat later any noise or touch causes a marked jerk which raises the animal off the ground, but which is shorter than the similar movement unter strychnine. When aroused and running across the room, the cat often stops suddenly as if it saw some obstacle in front. Later, these sudden jerks come on without apparent external stimulus. Very often it makes a sudden rush across the room, and the stiffness of the limbs lends this movement a curious galloping appearance. The starts are often accompanied by marked tremor. Still later, series of clonic movements alternate with intervals of exhaustion and dyspnoea. These clonic spasms are marked by great tremor; there is no opisthotonus but rather emprosthotonus. They often seem to arise from the animal making efforts to raise itself from the side position. Finally, the respiration fails to return after one of these convulsions though the violent

dyspnœic movements of the face and head are evidence that the rest of the central nervous system is capable of activity. The cat is much more susceptible to calycanthine than the rabbit, as is true of many convulsive poisons. The lowest toxic dose for cats was not ascertained, but 13 mgs. per kg. was fatal in one case in one and a half hours. The character of the convulsions in the rabbit and cat is so different from that of strychnine poisoning that it seems unlikely that the spinal cord is the chief seat of the action of calycanthine. In order to determine this point, the spinal cord was divided about the level of the first dorsal vertebra in a rabbit unter ether. The animal was allowed to recover from the ether, and an hour later 10 mgs. of calycanthine were injected intravenously. Clonic movements came on in the fore legs and jaws, but no movement in the trunk or hind legs. After the injection of 10 mgs. more a slight increase in the reflex excitability was made out in the hind legs, while clonic movements in the anterior half were very marked. After a few minutes the respiration failed. The slight increase in the reflexes after the second injection shows that calycanthine has a stimulant action on the spinal cord, but only in large doses.

These experiments, along with the character of the movements in poisoning with calycanthine, indicate that the drug is not to be classed with the strychnine group of spinal cord stimulants. It appears to affect a higher part of the central axis primarily, though in large enough quantities the action spreads downwards to the spinal cord and increases the reflexes. I was unable to locate the point of action more precisely, but the convulsions appeared to resemble those which are ordinarily ascribed to stimulation of the region around the pons Varolii and medulla oblongata, such as arises from picrotoxin poisoning.

The action of calycanthine on the frog's heart was so marked that it seemed necessary to investigate whether similar results were elicited by it in the higher animals. For this purpose, the mud turtle was used, the brain destroyed and the heart exposed. The movements were registered by means of a turtle myocardiograph, such as has been used in my laboratory for some years, (Fig. 1). It is a somewhat simplified form of the myocardiograph for the dog. The two sides of the ventricle are attached by threads at *a*, *b*, and each contraction causes these points to approximate and the opposite ends *c*, *d*, of the rods to diverge; the thread (represented by a dotted line) is thus drawn upon and the writing lever descends. *e* is a small pulley over which the thread passes from the movable lever to the recording lever *h*. The relative positions of the levers *a c*, and *b d*, are changed by loosening the screw at *k* and sliding the sheath *m p*, along *a c*.



When calycanthine hydrochloride was dropped on the turtle's heart thus prepared, the results differed in different experiments; in some

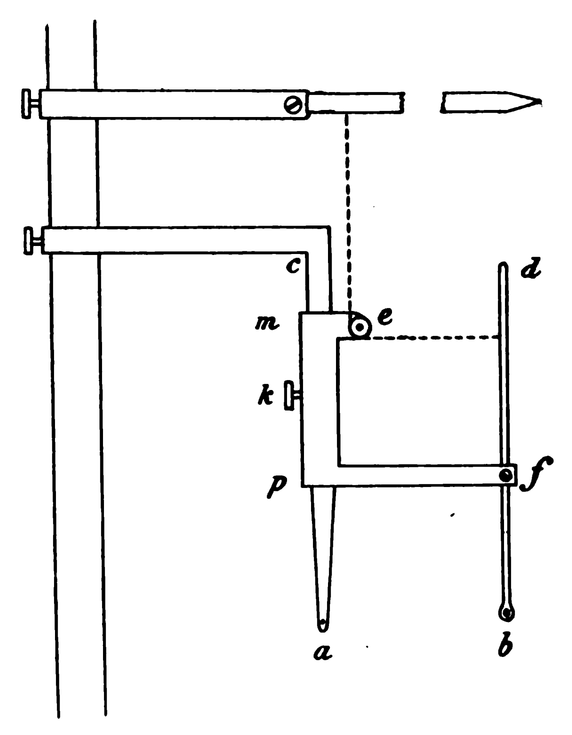
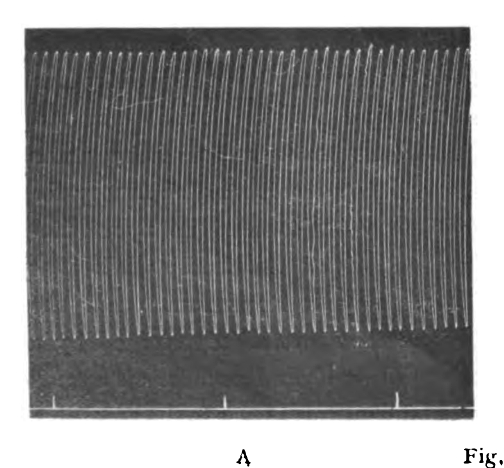
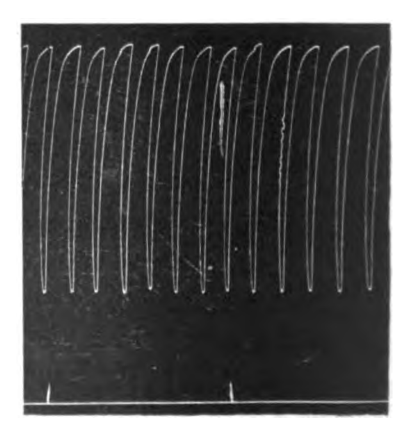


Fig. I.

instances the movements soon became slower without at first changing much in strength (Fig. 2). Very often a few fairly rapid were intercalated





A Fig. II. B

between the slower ones, but these soon disappeared as the slowing became progressively greater. After a time the beats became very distinctly weaker as well, but the heart continued to beat for a long time under calycanthine. In other instances (Fig. 3) the changes in the strength of the

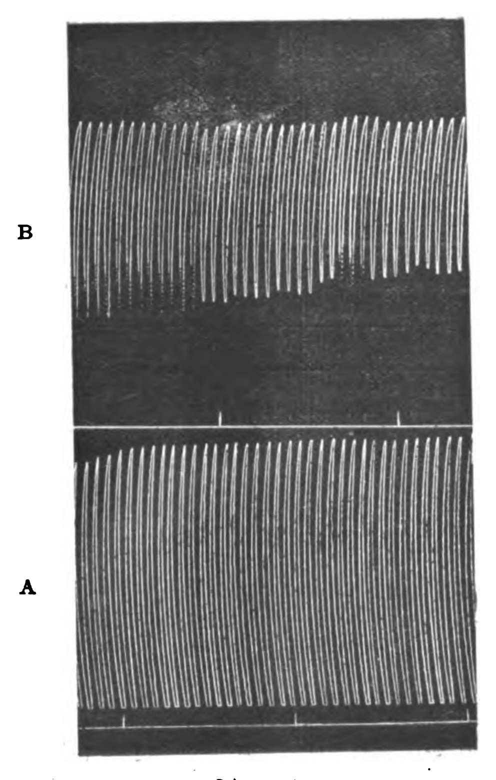


Fig. III.

contractions were the dominant feature, while the rate remained comparatively constant until very late. I am unable to suggest any reason why some hearts should react to calycanthine by progressive weakness while in others the rate alone is changed, but similar results are often observed from the action of poisons (quinine) on the frog's heart. These effects were not changed by the previous application of atropine nor by dropping it on the heart after the action of calycanthine had been developed.

A number of bloodpressure experiments were performed on rabbits with very uniform results. The injection of calycanthine was always followed by marked slowing of the heart and generally by a fall of blood pressure (Figs. 4 and 5). The heart then slowly returned to its normal rate and the blood pressure rose. The recovery of the heart was often slow and

imperfect however, and the blood pressure often failed to reach its original height. The effect was unchanged by section of the vagi in the neck or by

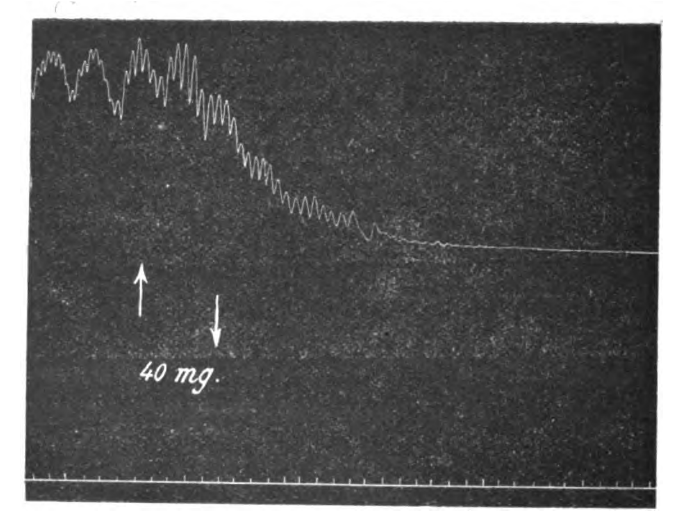


Fig. IV.



Fig. V.

atropine and the nature of the anaesthetic seemed to have no influence on the symptons.

Experiment II.

A rabbit of 2 kgs. weight, anaesthetised with 3,0 G. paraldehyde given per os. A mercury manometer was attached to the right carotid. The injections of calcyanthine hydrochloride were made into the jugular vein and each c.c. of the solution contained 20 mgs.

Normal pressure	74 mm.	Normal pulse rate 42 in 10″
Injected 10 mgs.	74 mm.	» » » 32 » »
After 10 mins.	74 mm.	» » » 38 » »

20 mgs. calycanthine injected.

25 secs. later	Pressure 52	Pulse 26 in 10″
1 min. after inj.	» 59	» 26 » »
2 » » »	» 64	» 26 » »
3 » » »	» 74	» 32 » »

20 mins. later (under Artificial Respiration).

Blood pressure 66—74 Pulse 30 in 10″

40 mgs. injected.

After 25 secs.	0	No pulse recorded.
After 10 mins.	58—62	Pulse 25.

Calycanthine is thus a powerful heart depressant when injected intravenously in mammals, but the effect is transient; the action on the heart is

a direct one, the inhibitory nerves not being involved in it. There is no reason to suppose that the vascular system is affected directly, the fall in blood pressure being sufficiently explained by the cardiac effects.

The pupil is not affected by calycanthine except in the latest stages when the respiration is inadequate. In one experiment the cervical sympathetic trunk was exposed in the rabbit and stimulation after a large dose of calycanthine was found to dilate the pupil, contract the ear vessels and cause protrusion of the eye as efficiently as before the injection. Calycanthine thus seems to have no effect on peripheral ganglia.

Mr. A. Roy Peebles attempted to find an antidote for calycanthine, since poisoning with calycanthus is a common occurrence in cattle and sheep and the subject is of considerable economic importance in some parts of the south of the United States. His experiments led to no entirely satisfactory results, as the rabbits on which he performed his experiments appeared to be peculiarly susceptible to the action of nervous sedatives. He found that chloral in doses of 0,3 G. per kg. repeated in one or two hours, reduced the severity of the spasms and saved the animals if the treatment was instituted before the more violent convulsions came on. But it failed to reinstate those animals in which convulsions were already severe, for although the convulsions were relieved, the respiration became weak and slow and finally ceased, partly doubtless from the action of the poison and partly from that of the antidote on the respiratory centre. Paraldehyde injected hypodermically in doses of 0,5—1 c.c. per kg. appeared to give better results, for though the convulsions were not always entirely prevented, the respiration appeared less depressed. In consideration of the deleterious action of calycanthine on the heart, paraldehyde would appear to be indicated in cases of poisoning rather than chloral, and it is not improbable that it may be more efficacious in cattle and sheep than it proved in the case of our rather susceptible laboratory animals.

Explanation of the Figures.

I. — Myocardiograph for the turtle's heart. The ventricle is attached by stitches to *a* and *b*. *a* is connected with the standard by a bent rod, while *b* moves in the plane of the paper round a hinge joint *f*; *f* is attached to *a c* by the bar *p f m* which is fixed by the screw *k*. The movements of *b* to and from *a* are recorded by a thread passing from *d* over a pulley to the writing lever, which is supported by a spring or counterweight not shown in the figure. Contraction of the ventricle causes a downstroke of the lever, diastole an upstroke.

II, III. — Myocardiograms of the turtles ventricle. In systole the lever descends towards the base-line, on which the time is recorded in minutes. *a* normal, *b* after calycanthine.

IV. — Bloodpressure tracing from rabbit anaesthetised with paraldehyde: *(a)* 40 mgs of calycanthine hydrochloride were injected intravenously between the points indicated by the arrows; artificial respiration was begun immediately after the fall in pressure. *(b)* 10 minutes after the injection.





